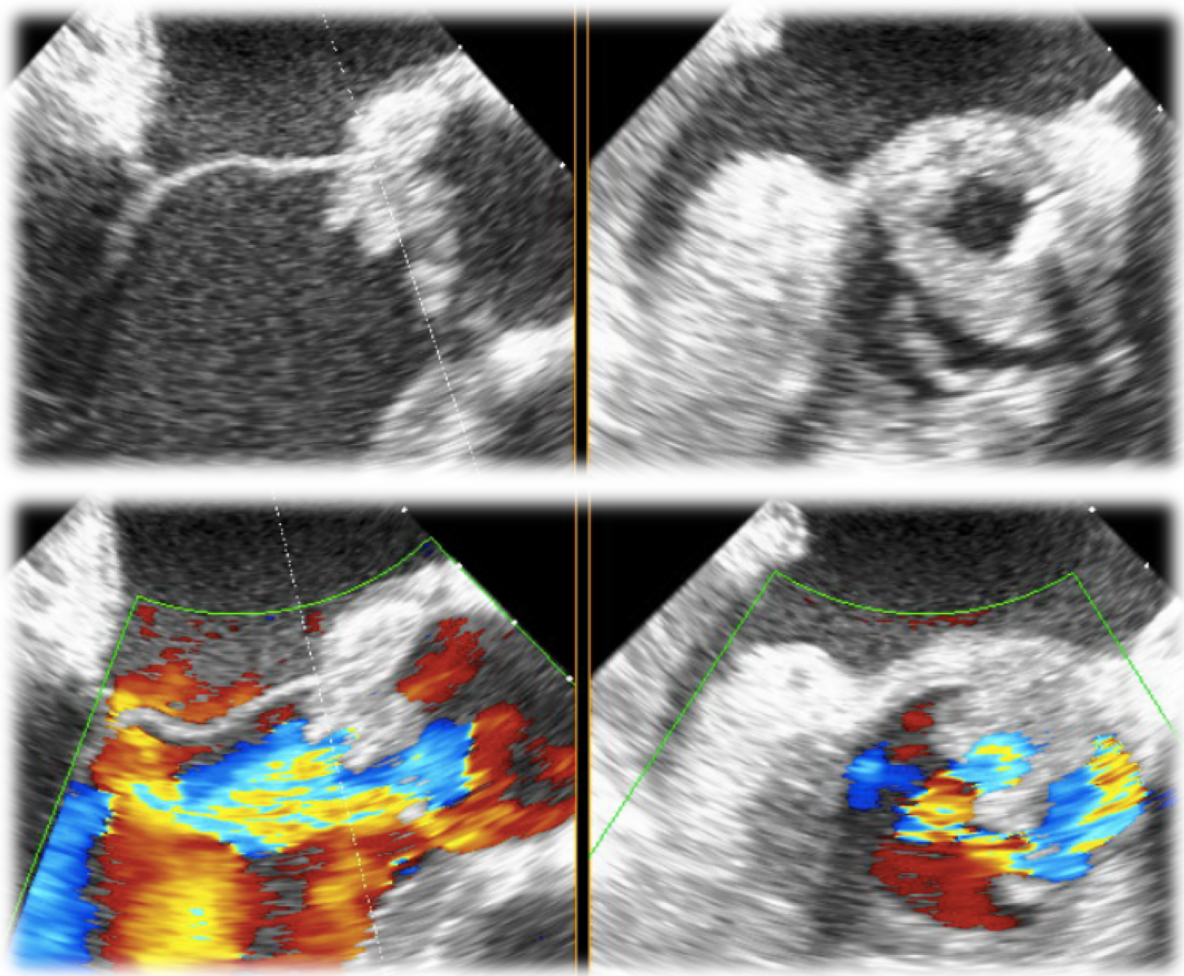


ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON PROLAPSO VALVULAR MITRAL Y VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE



TESIS DOCTORAL

Isabel Zegrí Reiriz

Madrid, 2017



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON PROLAPSO VALVULAR MITRAL Y VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

TESIS DOCTORAL

Isabel Zegrí Reiriz

Madrid, 2017

Memoria de investigación presentada por

Isabel Zegrí Reiriz

Para optar al grado de

Doctora en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Pablo García Pavía

Profesor Honorario, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
Coordinador de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares Servicio
de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Tutor:

Dr. Javier Segovia Cubero

Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de
Sección Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

La presente tesis ha sido realizada en el Servicio de Cardiología del Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España)



“There is still as much art as science in the care of patients with endocarditis”

Verdi J. DiSesa
Art and science in the management of endocarditis
The Annals of Thoracic Surgery, 1991

“It is our duty to tip the balance in favor of science”

Alberto San Román
Critical questions of left-sided infective endocarditis
Journal of the American College of Cardiology, 2015

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo nace de la fascinación por el mundo de la endocarditis. Es fruto de mucho esfuerzo y dedicación. Resultado de la influencia y colaboración de muchas personas, con las que he tenido la suerte de contar a lo largo de este camino y que han contribuido a la realización de esta tesis doctoral. Cada una, a su manera, ha dado color y profundidad a este trabajo. A todas ellas quisiera dedicarles estas líneas expresando mi gratitud.

En primer lugar, quisiera mostrar mi agradecimiento al Dr. Pablo García-Pavía, director de esta tesis doctoral, por ofrecerme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo. Su vocación por hacer ciencia, con el máximo rigor científico, es un referente para todos los que le rodean. Artífice de ideas brillantes, con una gran capacidad para convertir en fácil lo que en un principio puede parecer difícil. Le agradezco la confianza que ha depositado en mí para llevar a cabo éste y otros proyectos.

Agradezco al Dr. Luis Alonso-Pulpón, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Puerta de Hierro, el apoyo y confianza que me brinda. Siempre pensando en procurar el bienestar de todos, ha convertido el prestigioso servicio de cardiología de Puerta de Hierro en una gran familia, donde reina el equilibrio. Nos ha inculcado la importancia de llegar a ser buenos médicos y, con su ejemplo, nos ha dado las herramientas para llegar a serlo. Sus palabras están llenas de sabiduría.

Agradezco al Dr. Javier Segovia Cubero, Jefe de Sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, la influencia que ha ejercido en mí como médico. Su inagotable capacidad de trabajo, su atención centrada en el paciente y su pasión por el mundo de la insuficiencia cardíaca son fuente de mi admiración. Trabajar a su lado ha influido para siempre en mi forma de hacer medicina.

Quiero expresar mi gratitud a la Dra. Marta Cobo Marcos, referente en el mundo de la insuficiencia cardíaca y con quien he tenido el honor de trabajar muy de cerca. Su

empatía y dulzura guían la atención que ofrece a los pacientes, siempre pensando en lo mejor para ellos. Representa un espejo en el que mirarse y de ella aprendo cada día.

Me siento dichosa por haber formado parte del Equipo de Endocarditis del Hospital Puerta de Hierro. Agradezco de manera muy especial haberlo podido compartir con el Dr. Antonio Ramos, el Dr. Alberto Forteza, la Dra. Begoña Alonso y la Dra. Beatriz Orden. Gracias por hacer crecer mis inquietudes en este campo. Agradezco todos los momentos que he vivido a vuestro lado y lo mucho que me habéis enseñado.

Quisiera dar las gracias a todos los miembros del Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis (GAMES) por la creación de este grupo, sin el cual no se podrían llevar a cabo ni éste ni otros proyectos relacionados con la endocarditis. Una enfermedad tan grave como infrecuente, que necesita de la colaboración entre muchos centros para poder generar ciencia al respecto. En especial, quiero mostrarle mi agradecimiento a Iván Adán, data manager del GAMES y miembro del Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Gregorio Marañón, por su disposición absoluta para que este trabajo pudiera salir adelante. También quiero agradecer la labor de todos los residentes que han completado exhaustivamente el formulario estandarizado para cada uno de los pacientes del registro.

En estas últimas líneas quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a mi familia y a mis amigos, dos pilares fundamentales en mi vida. Quiero dar las gracias a mis padres, Isabel y Santiago y a mi hermano Jacobo. En especial, a mi padre le doy las gracias por enseñarme a no rendirme nunca ante la adversidad. A mi madre, quiero agradecerle que, con su ejemplo, me haya transmitido que no hay nada más hermoso que la belleza de un corazón bondadoso.

Estas vivencias y aprendizajes siempre serán parte de mi. Gracias.

Publicaciones y comunicaciones a congresos realizados en relación a esta tesis doctoral:

Artículos originales:

- Zegrí I., Mingo S, García-Pavía P. Endoftalmitis and a heart murmur. Rev. Esp Cardiol. 2015; 68(9):804.
- Zegrí I., Moñivas V, Mingo S, Garcia-Montero C, Caverio MA. Ruptured Aneurysm of Anterior Mitral Leaflet in Aortic Valve Infective Endocarditis. Echocardiography. 2015;32 (4):720-2
- Rodríguez-Alfonso B., Zegrí I., Mucientes J, Forteza A., Petite D., Ramos-Martinez A.. Dual-time-point 18F-FDG-PET/CT imaging of a paravalvular pseudoaneurysm after infective endocarditis. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016 ;35(6):409-410.
- Zegrí I. , Domínguez F., de Alarcón A., Muñoz P., Martínez-Sellés M., González-Ramallo V., Miró JM., Falces C., González C., Kortajarena X., Lepe JA., Rodríguez R., Reguera JM., Navas E. and García-Pavía P., on behalf of the Spanish Collaboration on Endocarditis Group (GAMES). Infective endocarditis antibiotic prophylaxis in mitral valve prolapse and bicuspid aortic valve: should it be considered? (en evaluación)
-

Comunicaciones a congresos:

- Zegrí I., Vilches S. , Rodríguez-Alfonso B., Arellano, C., Parra C , Cobo M., Dominguez F., Gonzalez E., Amor A , Ramos A , Alonso-Pulpón L. and Garcia-Pavía P. Usefulness of 18F-Fluodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve and intracardiac device infective endocarditis. European Society of Cardiology (ESC)

- Congress, Agosto 2016, Roma. Póster moderado. Premio “Best Moderated Póster”.
- Zegrí I., Vilches S., Rodríguez B., Cobo M., Dominguez F., Castro V., Garcia-Pavía P., Alonso-Pulpón L. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa en portadores de prótesis valvulares y dispositivos intracardiaco. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares (Sociedad Española de Cardiología), Octubre 2016, Zaragoza. Póster
 - Zegrí I., Ramos A., Cobo M., Millán R., Rodríguez B., Orden B., Sánchez I., Forteza A., Asensio V. García-Pavía P. Endocarditis infecciosa y enfermedad diseminada por *Mycobacterium chimaera*. Uso novedoso de INF-GAMMA. V Congreso Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV), Septiembre 2016, Madrid. Póster.
 - Zegrí I., Muñoz A., Cobo M., Muñoz E., Sánchez-Castilla M, Lipperheide I., Forteza A., Orden B, García-Pavía P., Ramos A. Utilidad de la Gentamicina en la Endocarditis estafilocócica protésica. V Congreso Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV), Septiembre 2016, Madrid. Póster.
 - Rodriguez-Alfonso B., Zegrí I., Mucientes J., Ramos A., Cardona J., Field C., Mitjavila M., Plaza I., de Teresa R. Rendimiento diagnóstico del PET/TC con ¹⁸F-FDG en el diagnóstico de patología infecciosa asociada a dispositivos intracardiacos. Congreso Sociedad Española de Medicina Nuclear e imagen molecular, Mayo 2017, Palma de Mallorca. Comunicación oral.
 - Rodriguez-Alfonso B., Zegrí I., Mucientes J, Ramos A, Prieto A, Forteza A, Mitjavila M. Rendimiento diagnóstico de las escalas visuales y criterios

morfometabólicos en la evaluación de la sospecha de infección de tubo/prótesis de raíz de aorta mediante PET/TC con ^{18}F -FDG. Congreso Sociedad Española de Medicina Nuclear e imagen molecular, Mayo 2017, Palma de Mallorca. Comunicación oral.

- Zegrí I., Domínguez F., de Alarcón A., Muñoz P., Martínez-Sellés M., González-Ramallo V., Miró JM., Falces C., González C., Kortajarena X., Lepe JA., Rodríguez R., Reguera JM., Navas E. and García-Pavía P., on behalf of the Spanish Collaboration on Endocarditis Group (GAMES) Infective endocarditis antibiotic prophylaxis in mitral valve prolapse and bicuspid aortic valve: should it be considered? ESC Congress, Agosto 2017, Barcelona. Póster moderado.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	23
1. Introducción.....	29
1.1. Patogénesis de la endocarditis infecciosa	31
1.2. Epidemiología de la endocarditis infecciosa	33
1.3. Manifestaciones clínicas y principales complicaciones de la endocarditis infecciosa.....	34
1.4. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa	40
1.5. Etiología de la endocarditis infecciosa	45
1.6. Pronóstico de la endocarditis infecciosa	46
1.7. Tratamiento de la endocarditis infecciosa	48
1.8. Prevención de la endocarditis infecciosa	50
1.8.1. Flora oral normal.....	50
1.8.2. Bacteriemia de origen dental y endocarditis infecciosa.....	54
1.8.3. Condiciones cardiacas predisponentes	58
1.8.3.1. Válvula aórtica bicúspide	59
1.8.3.2. Prolapso valvular mitral	63
1.8.4. Profilaxis antibiótica en la prevención de la endocarditis infecciosa	66
2. Objetivos del estudio.....	77
2.1. Objetivo principal	79
2.2. Objetivos concretos.....	79
3.Hipótesis del estudio	81
3.1 Hipótesis conceptual	83

3.2 Hipótesis operativas	83
4.Métodos.....	85
5.Resultados	91
5.1. Endocarditis infecciosa en el Grupo válvula aórtica bicúspide (VAB).....	93
5.2. Endocarditis infecciosa en el Grupo prolapso valvular mitral (PVM)	96
5.3. Endocarditis infecciosa en el Grupo 1	99
5.4. Endocarditis infecciosa en el Grupo 2	102
5.5. Hallazgos en el Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2.....	104
5.6. Hallazgos en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2.....	111
5.7. Mortalidad intrahospitalaria	118
5.8.Puerta de entrada de origen odontológico	120
6.Discusión.....	123
6.1. Características de la endocarditis infecciosa en pacientes con VAB	125
6.2. Características de la endocarditis infecciosa en pacientes con PVM	127
6.3. Puerta de entrada de origen odontológico	129
6.4. Implicaciones clínicas derivadas de nuestro trabajo en relación con la indicación de profilaxis antibiótica.....	130
6.5. Influencia de otros factores en la mortalidad, más allá de la cardiopatía subyacente	132
6.6. Limitaciones	133
7. Conclusiones	135
Apéndice 1. Grupo Español de Endocarditis Infecciosa (GAMES).....	141
Apéndice 2. Protocolo estandarizado de recogida de datos	143

Bibliografía.....	173
--------------------------	------------

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

Tabla 1. Principales complicaciones intracardiacas	38
Tabla 2. Criterios diagnósticos de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (EI)	40
Tabla 3. Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de EI	43
Tabla 4. Principales microorganismos causales de la EI.....	45
Tabla 5. Predictores de mal resultado clínico en la EI.....	46
Tabla 6. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en la EI.....	49
Tabla 7. Familias taxonómicas de bacterias que habitan en nichos orales.....	52
Tabla 8. Principales responsables de la bacteriemia odontogénica	55
Tabla 9. Eventos clínicos tardíos en adultos con válvula aórtica bicúspide (VAB)	61
Tabla 10. Evolución de la pauta antibiótica en la profilaxis de endocarditis de endocarditis infecciosa (PAEI)	67
Tabla 11. Fundamentos tradicionales a favor de la PAEI, razones para su restricción y situación de controversia actual	70
Tabla 12. Recomendaciones sobre la PAEI	73
Tabla 13. Características clínicas y demográficas basales del Grupo VAB	94
Tabla 14. Eventos adversos relacionados con la endocarditis infecciosa en el Grupo VAB.....	96

Tabla 15. Características clínicas y demográficas basales del Grupo prolapso valvular mitral (PVM)	97
Tabla 16. Eventos adversos relacionados con la endocarditis infecciosa en el Grupo PVM	98
Tabla 17. Características clínicas y demográficas basales del Grupo 1	99
Tabla 18. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo 1	101
Tabla 19. Características clínicas y demográficas basales del Grupo 2	102
Tabla 20. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo 2	104
Tabla 21. Características clínicas y demográficas basales del Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2	105
Tabla 22. Características microbiológicas del Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2	108
Tabla 23. Características microbiológicas de la EI extrahospitalaria en el Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2	109
Tabla 24. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2	110
Tabla 25. Características clínicas y demográficas basales del Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2	112
Tabla 26. Características microbiológicas del Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2	114
Tabla 27. Características microbiológicas de la EI extrahospitalaria en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2	115
Tabla 28. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2	116

Tabla 29. Mortalidad intrahospitalaria. Análisis comparativo de las principales características diferenciales según grupo de pertenencia	119
Tabla 30. Características basales de los pacientes con bacteriemia de origen odontogénico	121
Tabla 31. Características microbiológicas de la bacteriemia odontogénica	122

FIGURAS:

Figura 1. Patogénesis de la endocarditis infecciosa (EI).....	32
Figura 2. Endoftalmitis como manifestación extracardíaca precoz de EI	35
Figura 3. Manifestaciones clínicas de la EI	37
Figura 4. Aneurisma roto de velo anterior mitral en un paciente con endocarditis aórtica	39
Figura 5. Pseudoaneurisma paravalvular como complicación de EI	41
Figura 6. Imagen de ¹⁸ F-FDG-PET como criterio diagnóstico mayor de EI protésica	42
Figura 7. Algoritmo diagnóstico de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de EI	44
Figura 8. Principales factores internos y agentes externos que influyen en el microbioma oral	53
Figura 9. Efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de la bacteriemia odontogénica	57
Figura 10. Esquema de una válvula aórtica bicúspide (VAB)	60
Figura 11. Endocarditis infecciosa sobre VAB	62
Figura 12. Endocarditis sobre prolapso valvular mitral (PVM).....	64

Figura 13. Efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de la bacteriemia odontogénica	69
Figura 14. Efectividad de la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa (PAEI)..	71
Figura 15. Fundamentos de la PAEI.....	75
Figura 16. Visión general del estudio	88
Figura 17. Principales diferencias en relación con la microbiología y los eventos adversos en VAB y PVM en comparación con los Grupos 1 y 2	117

Abreviaturas y acrónimos:

ADVP: adicto a drogas de uso parenteral

CI: cardiopatía isquémica

DM 2: diabetes mellitus tipo 2

DL: dislipemia

EAEI: eventos adversos relacionados con la endocarditis infecciosa

ECN: estafilococos coagulasa negativo

E. faecalis: *enterococo faecalis*

EH: enfermedad hepática

EI: endocarditis infecciosa

ERC: enfermedad renal crónica

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

EVN: endocarditis en válvula nativa

EVP: endocarditis en válvula protésica

FA: fibrilación auricular

FDG: fluorodesoxiglucosa

GAMES: Grupo Español de Endocarditis Infecciosa

HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardiaca

i.v.: intravenoso

LogEuroscore: *Euroscore* logístico

MCP: marcapasos

PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

PET: tomografía por emisión de positrones

PVM: prolapso valvular mitral

RM: resonancia magnética

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. gallolyticus: *Streptococcus gallolyticus* (antiguamente denominado *Streptococcus bovis*)

S. mitis: *Streptococcus mitis*

S. oralis: *Streptococcus oralis*

S. salivarius: *Streptococcus salivarius*

S. viridans: *Streptococcus viridans*

sp.: especie

SNC: sistema nervioso central

SPECT: tomografía por emisión monofotónica

TAC: tomografía axial computerizada

VAB: válvula aórtica bicúspide

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Antecedentes:

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad infrecuente con una elevada mortalidad intrahospitalaria cercana al 25-30%, a pesar de realizar un diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento quirúrgico y antibiótico. Por ello, es esencial dirigir nuestros esfuerzos hacia estrategias que nos permitan prevenir esta enfermedad.

La profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa (PAEI) es una de ellas. Se inició en 1955 y ha ido evolucionando a lo largo de los últimos 50 años, en base a opiniones de expertos y pequeños estudios observacionales, que han aportado un bajo nivel de evidencia científica. En base al riesgo de EI a lo largo de una vida y al riesgo de eventos adversos derivados de la EI (EAEI), las condiciones cardíacas predisponentes se han clasificado en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto y la PAEI se recomienda actualmente sólo en los pacientes de alto riesgo.

La válvula aórtica bicúspide (VAB) y el prolapso valvular mitral (PVM) se consideran condiciones cardíacas de riesgo intermedio y por ello no cuentan en la actualidad con indicación de profilaxis aceptada. Actualmente, la administración de PAEI es motivo de controversia y en especial, en relación con las condiciones que confieren un riesgo intermedio como la VAB y el PVM, excluidas de las recomendaciones de profilaxis en base a la falta de datos y no por evidencia en contra.

Objetivos:

El objetivo de nuestro trabajo fue doble, en primer lugar, describir las características de la EI en PVM y VAB. En segundo lugar, comparar su curso clínico y microbiológico

frente a los pacientes de alto riesgo (con indicación de PAEI) y riesgo bajo-intermedio (sin indicación de PAEI) para obtener información sobre la potencial utilidad de la PAEI en los pacientes con VAB y PVM.

Métodos:

Se realizó un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo, en el que participaron 27 hospitales españoles que forman parte del registro Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). Desde enero de 2008 hasta Marzo de 2015, 3120 pacientes consecutivos con EI confirmada o posible, de acuerdo con los criterios modificados de Duke, se incluyeron de manera prospectiva en el registro GAMES. Los equipos multidisciplinares de EI de cada centro completaron un documento estandarizado con cada uno de los episodios de EI. Este formulario incluyó datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos.

Seleccionamos: pacientes de alto riesgo con indicación de PAEI (Grupo 1, n=1115), pacientes sin indicación de PAEI (Grupo 2, n=1876), pacientes con VAB (n=49) y con PVM (n=80). Las indicaciones de PAEI se basaron en las recomendaciones vigentes en el momento de la inclusión. Por lo tanto, los pacientes con EI previa, válvula protésica, cardiopatía congénita no reparada, cardiopatía congénita reparada con defecto residual y los pacientes con cardiopatía congénita y menos de 6 meses desde la cirugía fueron considerados pacientes de alto riesgo y con indicación de PAEI. La EI se consideró protésica cuando ocurrió en prótesis biológica o mecánica o en válvulas nativas reconstruidas.

Analizamos las características clínicas, microbiológicas, los EAEI y la mortalidad intrahospitalaria. Los grupos de VAB y PVM se compararon frente a los Grupos 1 y 2.

Resultados:

Se incluyeron un total de 3120 pacientes con EI definitiva (n=2494, 79,9%) o posible (n=626, 20,1%). De estos, 49 pacientes (1,5%) constituyeron el Grupo VAB, 80 pacientes (2,5%) el Grupo PVM, 1115 pacientes (36%) el Grupo 1 y 1876 pacientes (60%) el Grupo 2.

En relación con las características basales, los pacientes con VAB y PVM fueron más jóvenes y con menos comorbilidades que los pacientes de los Grupos 1 y 2 ($p<0,01$). La edad mediana fue de 62 años (44-69) en PVM vs 69 años (58-76) en el Grupo 1 y 69 años (57-77) en el Grupo 2, ambos $p<0,01$. En VAB fue de 43 años (36-55), $p<0,01$ vs Grupos 1 y 2. El índice de Charslon fue de 3 puntos [rango intercuartilico (IQR) 1-4] en PVM vs 4 puntos IQR (3-6) en el Grupo 1 y 5 puntos IQR (3-7) en el Grupo 2, ambos $p<0,01$. En VAB fue de 1 punto IQR (0-2), $p<0,01$ vs Grupos 1 y 2.

En relación con los hallazgos microbiológicos, la mayoría de EI en VAB y PVM fueron causadas por bacterias típicas del microbioma oral, sobretudo por estreptococos del grupo *viridans* (*S. grupo viridans*). En VAB en el 44% y 38% y en PVM en el 52,5% y 46%, respectivamente. Estas bacterias estuvieron presentes en una proporción significativamente mayor en comparación con el Grupo 1 (13% y 11,5%) y el Grupo 2 (14% y 13,3%), ambos $p<0,01$ respecto a VAB y PVM.

La principal puerta de entrada reportada en pacientes con EI y VAB y PVM fue la odontológica (14,3% y 17,5%, respectivamente), que fue significativamente más frecuente que lo encontrado en los Grupos 1 y 2 (5,2% y 5,6%, respectivamente, ambos $p<0,01$ respecto a VAB y PVM).

En relación con los EAEI, el 53% de los pacientes con VAB presentaron complicaciones intracardiacas, un número algo mayor respecto al Grupo 1 (41%, $p=0,15$) y

significativamente más que en el Grupo 2 (24,5%, $p<0,01$). En comparación con los Grupos 1 y 2, los pacientes con VAB presentaron mayor indicación de tratamiento quirúrgico (77,5% vs 64,3% en Grupo 1 y vs 65% en Grupo 2, ambos $p<0,01$) y mayor realización de cirugía cardíaca (73,5% vs 42,2% en Grupo 1 y 46,3% en Grupo 2, ambos $p<0,01$).

En los pacientes con PVM las complicaciones intracardíacas aparecieron en el 43,7% de los sujetos y, del mismo modo que en VAB, estuvieron presentes en un número similar de pacientes respecto al Grupo 1 (41%, $p=0,79$) y en mayor proporción con respecto al Grupo 2 (24,5%, $p<0,01$). No encontramos diferencias en relación con el resto de EAEI en comparación con los Grupos 1 y 2.

A pesar de haber presentado más complicaciones derivadas de la EI, la mortalidad intrahospitalaria fue mucho menor en la EI en VAB y PVM en comparación con los Grupos 1 y 2. En VAB fue del 4,1% vs 28,3% en el Grupo 1 y 26,6% en el Grupo 2 (ambos $p<0,01$). La mortalidad en el caso de la EI en el PVM fue del 10% ($p<0,01$ con respecto a mortalidad en Grupos 1 y 2). Reconocidos factores de mal pronóstico (mayor edad y comorbilidad, EI nosocomial, EI estafilocócica y riesgo quirúrgico) estuvieron presentes en mayor proporción en los Grupos 1 y 2 frente a PVM y VAB, lo que podría explicar la mayor mortalidad encontrada en estos grupos.

Conclusiones:

Los pacientes con EI sobre VAB y PVM tienen un perfil clínico basal distinto a resto de pacientes con EI, se trata de una población más joven y con menos comorbilidades que los grupos de riesgo alto (con indicación actual de PAEI) y riesgo bajo/intermedio (sin indicación de PAEI).

La principal puerta de entrada de la EI en VAB y PVM es la cavidad oral, pues la mayoría de casos se deben a bacterias típicas del microbioma oral, en su mayoría *S. grupo viridans*, y el principal foco identificado es el odontológico, a diferencia de lo que ocurre en los grupos de riesgo alto y bajo/intermedio, donde el número de casos atribuibles a cavidad oral es significativamente menor.

En relación con el desarrollo de eventos adversos, los pacientes con VAB y PVM tienen un mayor número de complicaciones intracardiacas respecto al grupo de riesgo bajo/intermedio y similar con respecto a los pacientes de riesgo alto. Los pacientes con VAB presentan una necesidad de cirugía cardíaca superior al resto de grupos.

Consideramos que los hallazgos en relación con la microbiología y los eventos adversos indican que la PAEI podría ser de utilidad en los pacientes con VAB y PVM, habida cuenta del escaso riesgo de efectos secundarios y de crear resistencias con una dosis puntal de antibiótico.

1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1. PATOGÉNESIS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En el endotelio que recubre la superficie de las válvulas cardiacas se producen pequeñas lesiones debidas al traumatismo ocasionado por el paso de flujo sanguíneo turbulento. Esto crea una predisposición para el depósito de fibrina y plaquetas, que pueden agregarse, lo que se conoce como endocarditis trombótica no bacteriana⁽¹⁻⁴⁾.

La invasión de la sangre por un patógeno con capacidad para colonizar estas lesiones endoteliales valvulares puede dar lugar a endocarditis infecciosa (EI)^(5,6) (Figura 1).

La mucosa de nuestro organismo está colonizada por flora endógena. Cuando se produce un traumatismo en la mucosa (sea por actividades cotidianas o bien por procedimientos invasivos) se liberan estos microorganismos al torrente sanguíneo de manera transitoria. Esto ocurre principalmente en la orofaringe y con menos frecuencia en el tracto gastrointestinal, la uretra y la vagina.

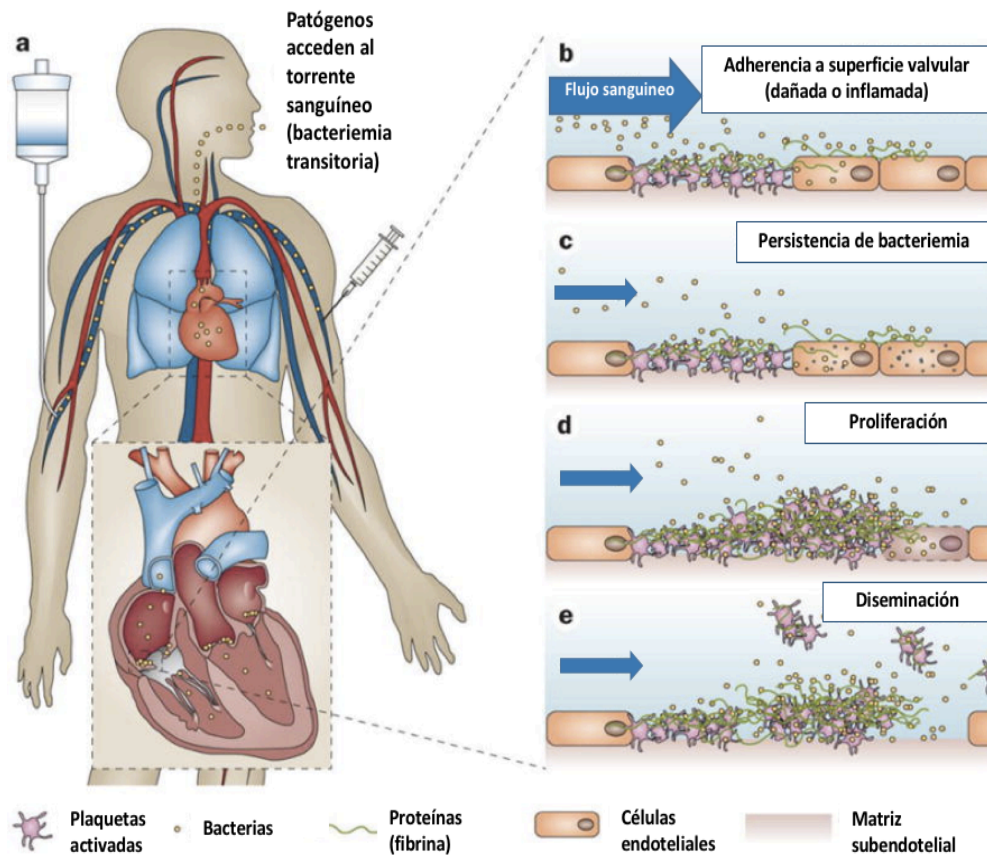
La intensidad y duración de la bacteriemia es variable y depende de la naturaleza del traumatismo, del grado de infección/inflamación tisular y del tipo de microorganismo.

La habilidad de los patógenos para adherirse a un lugar específico, determinará la localización de la infección. Los mecanismos de adherencia bacteriana son factores de virulencia en la patogénesis de la EI^(7,8). Numerosos componentes de la superficie de estreptococos, estafilococos y enterococos tienen función de adhesinas en modelos experimentales de EI en animales. Por ejemplo, Fim A en los *Streptococcus viridans* (*S.viridans*)⁽⁸⁾ o las adhesinas estafilocócicas, que confieren mucha virulencia, facilitan la adhesión y contribuyen a la formación de un *biofilm* en la superficie de dispositivos médicos (vías venosas o arteriales, catéteres vasculares,....).

Los patógenos se adhieren a la vegetación, estimulando el depósito adicional de fibrina y plaquetas en su superficie y multiplicándose rápidamente, para formar la vegetación infecciosa propia de la EI⁽⁹⁾ (Figura 1).

Figura 1. Patogénesis de la endocarditis infecciosa

(Modificado de Holland TL et al.³)



a) Los patógenos acceden al torrente sanguíneo por distintas puertas de entrada, como por ejemplo la cavidad oral, catéter intravenoso o inyección de drogas vía parenteral. **b)** Los patógenos se adhieren a anomalías de la superficie de las válvulas cardíacas, sobre un lecho de plaquetas y fibrina **c)** algunos microorganismos como *S. aureus* acceden al interior del endotelio valvular **d)** la vegetación infectada se forma por la proliferación de los patógenos sobre una matriz de proteínas (fibrina) y plaquetas **e)** partes de la vegetación pueden desprenderse y formar émbolos, lo que lleva a complicaciones tales como el ictus embólico, aneurismas micóticos y embolismos sépticos periféricos.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Las características epidemiológicas de la EI en los países desarrollados están cambiando como resultado del aumento de la longevidad, los nuevos factores predisponentes y el aumento de los casos de EI nosocomiales. En los Estados Unidos y Europa, la incidencia de EI nativa adquirida en la comunidad es de 1,7 a 6,2 casos por 100.000 habitantes/año y de EI total de 5-7 casos 100.000 habitantes/año⁽¹⁰⁻¹³⁾. Es más frecuente en varones, a razón de 1,7:1. Dado que el aumento de la longevidad ha dado lugar a enfermedad valvular degenerativa, colocación de válvulas protésicas y mayor exposición a la bacteriemia nosocomial, la edad media de los pacientes con EI ha aumentado gradualmente, situándose alrededor de los 47-69 años. En personas mayores de 75-79 años, se alcanza una incidencia de 19,4 casos por 100.000 habitantes/año. También ha aumentado el porcentaje de EI relacionada con el sistema sanitario, que se sitúa alrededor del 35% e incluye la EI nosocomial (adquirida en el hospital) y la adquirida como consecuencia de intervenciones ambulatorias (por ejemplo, hemodiálisis o cateterismo cardíaco). El factor de riesgo más frecuente para la EI nosocomial es la bacteriemia relacionada con el catéter vascular (63% de casos), seguido por las intervenciones urológicas (14%). Los pacientes con EI nosocomial son mayores, con más comorbilidades, más EI estafilocócica y enterocócica y tienen una mayor mortalidad. Los pacientes en hemodiálisis y los pacientes con cirrosis hepática tienen más riesgo de EI relacionada con el sistema sanitario y un peor pronóstico⁽¹³⁾.

Otro cambio epidemiológico importante que ha ocurrido en los últimos años es la caída en el porcentaje de pacientes con EI que son adictos a drogas de uso parenteral (ADVP), que representaban aproximadamente el 25% de los casos de EI en la década de los 80-90 y actualmente esta cifra ha descendido al 6-7%⁽¹³⁾.

En cuanto a las condiciones cardíacas predisponentes, se han modificado en los últimos años. La cardiopatía más frecuente actualmente es la degenerativa, la incidencia de cardiopatía valvular reumática y congénita ha disminuido, siendo el prolapso valvular mitral (PVM) la cardiopatía congénita predisponente más frecuente, con una incidencia global de 89 casos de EI por 100.000 habitantes/año ⁽¹²⁾. La incidencia de EI protésica se sitúa en 630 casos por 100.000 habitantes/año y representa alrededor de un 26% de las EI. La incidencia de EI protésica precoz ha disminuido en los últimos años ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

En los países en vías de desarrollo, la cardiopatía reumática es la condición cardíaca predisponente más frecuente, donde la EI ocurre en gente joven.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

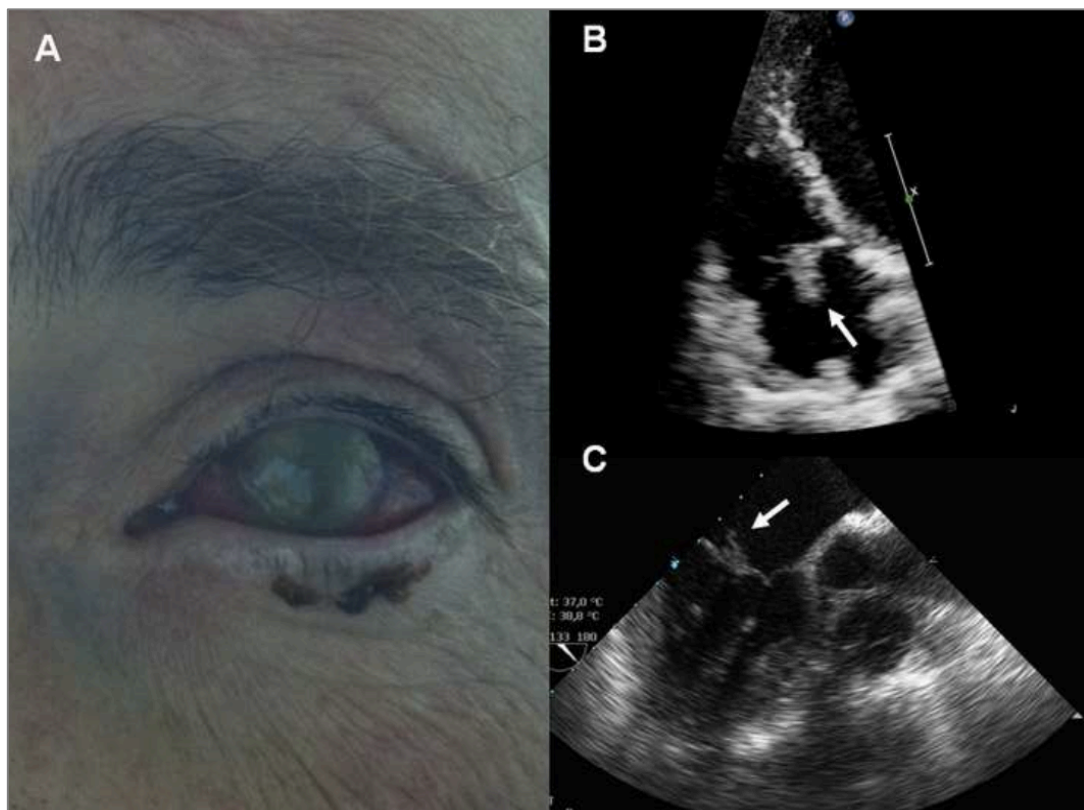
Las manifestaciones clínicas de la EI a menudo incluyen manifestaciones extracardíacas o hallazgos asociados con la extensión intracardíaca de la infección.

La fiebre es el síntoma y signo más frecuente, sin embargo, puede estar ausente, sobretudo en pacientes con toma previa de antibióticos o antipiréticos, cierto grado de inmunosupresión (como en la enfermedad renal o hepática crónica) o en la EI causada por patógenos de crecimiento lento. Con frecuencia, la fiebre se acompaña de escalofríos. Otros síntomas comunes en la EI de curso subagudo son la anorexia, la pérdida de peso, malestar general y sudores nocturnos.

La mayoría de los pacientes con EI tienen un soplo cardíaco, que con frecuencia existe previamente debido a alguna cardiopatía subyacente. También pueden presentar petequias en la piel, conjuntiva o mucosa oral y otras manifestaciones extracardíacas,

que corresponden con fenómenos inmunológicos y embólicos vasculares periféricos (Figura 2).

Figura 2 Endoftalmitis como manifestación extracardíaca precoz de EI
(Tomado de Zegrí et al¹⁴)



A) Paciente con EI por *Streptococcus pneumoniae* que debutó con pérdida súbita de visión en su ojo izquierdo, dolor e hiperemia conjuntival. En la exploración física presentaba fiebre y un soplo en borde esternal izquierdo. El ecocardiograma mostró vegetaciones en la válvula tricúspide (**B**) y mitral (**C**) con insuficiencia valvular moderada. La endoftalmitis es una forma infrecuente de presentación de la EI, aunque la EI es la fuente más común de endoftalmitis endógena bacteriana. EI: endocarditis infecciosa

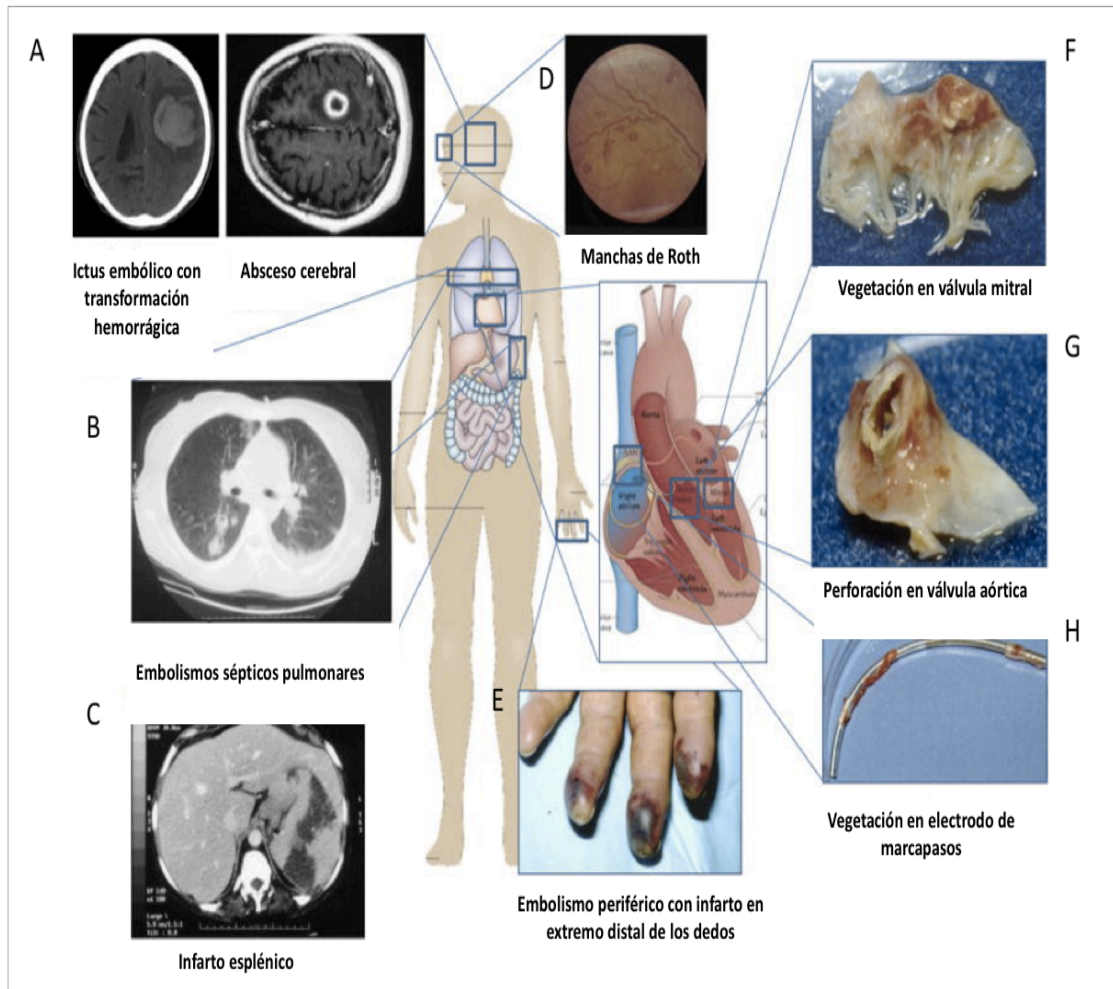
Las complicaciones más temidas en la EI son la insuficiencia cardiaca (IC), la infección no controlada y los embolismos.

La IC es la complicación más frecuente (presente en el 40-60% de casos) y representa la indicación más frecuente de cirugía. Está causada por la aparición o el empeoramiento de insuficiencia valvular aórtica o mitral severa, aunque también puede deberse a obstrucción valvular o fístula intracardiaca.

La embolia, es una complicación frecuente, presente en el 20-50% de los casos. El riesgo máximo de presentación es durante las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico y está relacionado con el tamaño y la movilidad de la vegetación, el tipo de microorganismo, los episodios embólicos previos y la duración del tratamiento antibiótico. El embolismo puede ser central (sistema nervioso central) o periférico (bazo, riñón, huesos) (Figura 3).

La infección no controlada es una complicación grave que representa la segunda causa más frecuente de indicación quirúrgica, a menudo en fase precoz. Se debe tanto a bacteriemia persistente como a la extensión perivalvular de la EI. La bacteriemia o infección persistente, se define arbitrariamente como fiebre y hemocultivo positivo a pesar de 7-10 días de tratamiento antibiótico. Sin embargo, se ha visto que la persistencia de hemocultivos positivos a las 72h de tratamiento antibiótico está asociada con mal pronóstico y podría ser indicación de cirugía⁽¹⁷⁾. La EI aislada del lado derecho no está asociada con embolia periférica y otros fenómenos vasculares periféricos. En su lugar, predominan los embolismos pulmonares (Figura 3).

Figura 3. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa
(Modificado de Holland TL et al.³)



A) Imagen por Tomografía axial computerizada (TAC) cerebral demostrando un absceso piógeno y un ictus embólico con transformación hemorrágica. **B)** TAC pulmonar muestra múltiples embolias sépticas pulmonares. **C)** TAC abdominal muestra infartos en bazo. **D)** Fondo de ojo (oftalmoscopia) donde se objetivan las manchas de Roth, que son hemorragias retinianas con centro pálido debidas a vasculitis mediada por inmunocomplejos como consecuencia de EI. **E)** Infartos periféricos que afectan a los dedos. **F)** Válvula mitral explantada con una vegetación. **G)** Válvula aórtica explantada con una vegetación y perforación. **H)** Electrodo de marcapasos con una vegetación. EI: endocarditis infecciosa; TAC: tomografía axial computerizada

Las complicaciones intracardiacas son el resultado del proceso infeccioso intracardiaco con invasión local y extensión perivalvular y su presencia confiere un peor pronóstico y necesidad de cirugía (Tabla 1 y Figura 4).

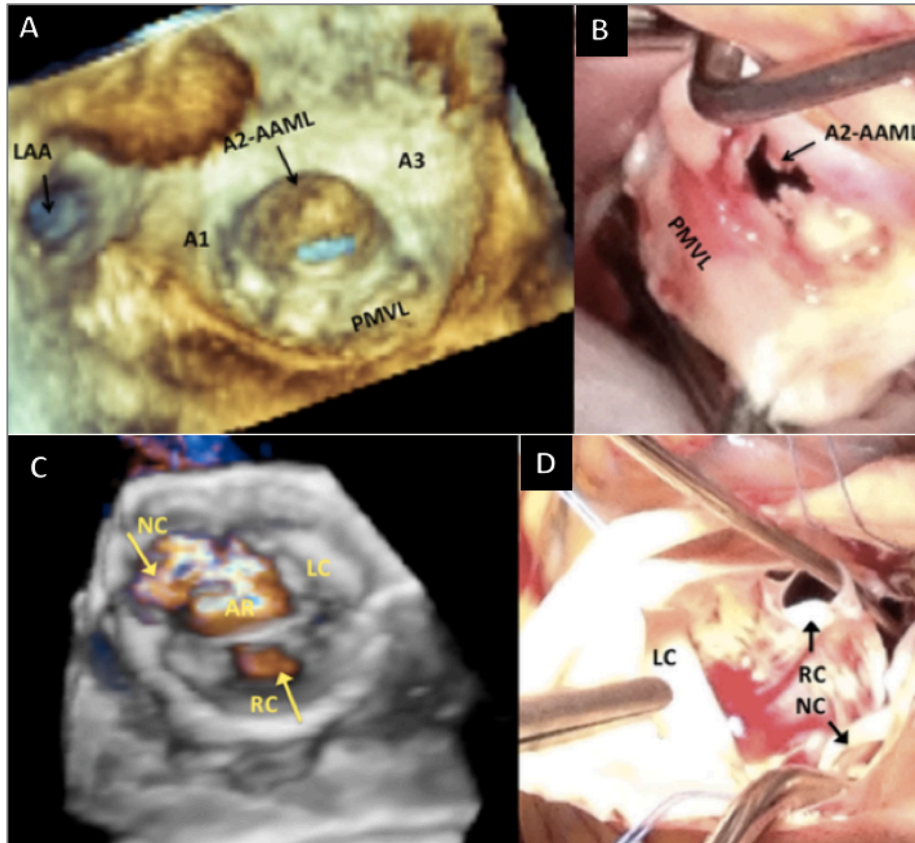
Tabla 1. Principales complicaciones intracardiacas

(Modificado de Habib G et al.¹⁵)

Complicación intracardiaca	Cirugía/Necropsia	Ecocardiograma
Absceso	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular	Área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso
Seudoaneurisma	Cavidad perivalvular que se comunica con la luz cardiovascular	Espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por Doppler color
Perforación	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica atravesada por Doppler color
Fístula	Comunicación de dos cavidades adyacentes a través de una perforación	Comunicación por Doppler color de dos cavidades adyacentes a través de una perforación
Aneurisma valvular	Evaginación sacular de tejido valvular	Abultamiento sacular de tejido valvular
Dehiscencia de válvula protésica	Dehiscencia de prótesis	Insuficiencia paravalvular por ETT/ETE, con o sin oscilación de la prótesis

ETT:ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico

Figura 4. Aneurisma roto de velo anterior mitral en un paciente con endocarditis aórtica
(Tomado de Zegrí et al¹⁶)



A. Ecocardiograma transesofágico, en modo zoom tridimensional (ETE3D) sobre válvula mitral en sístole (visión quirúrgica o de aurícula izquierda), que muestra el aneurisma roto en el festón 2 (A2) de velo anterior mitral y la ausencia de vegetaciones. **B.** Visión macroscópica de la válvula mitral (visión quirúrgica) que muestra el aneurisma roto del velo anterior mitral (AAML) y una excelente correlación con el ETE3D. **C.** ETE en modo volumen completo sobre la válvula aórtica en diástole con flujo Doppler color (visión aórtica). En esta imagen se puede apreciar la insuficiencia aórtica con dos jets regurgitantes que se originan de la perforación de las cúspides derecha y no coronariana (flechas) y otro central. **D.** Imagen macroscópica de la válvula aórtica (visión quirúrgica) donde se observa la rotura de las cúspides derecha y no coronariana (flechas). AAML = aneurisma de velo anterior mitral; PMVL = velo posterior mitral; LAA = orejuela izquierda; Festones de velo anterior mitral A1, A2 y A3; RC = cúspide aórtica derecha; LC = cúspide aórtica izquierda; NC = cúspide aórtica no coronariana; AR = insuficiencia aórtica.

1.4 DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El diagnóstico de la EI se ha basado en los criterios modificados de Duke (Tabla 2), que incluyen criterios clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos⁽²¹⁾. Globalmente, tienen una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de EI sobre válvula nativa. Sin embargo, son menos sensibles para el diagnóstico de EI sobre válvula protésica y la EI relacionada con dispositivo intracardiaco, donde el ecocardiograma es normal o no concluyente en un 30% de casos⁽²²⁻²³⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Duke modificados para el diagnóstico de la EI
(Tomada de Habib G et al¹⁵)

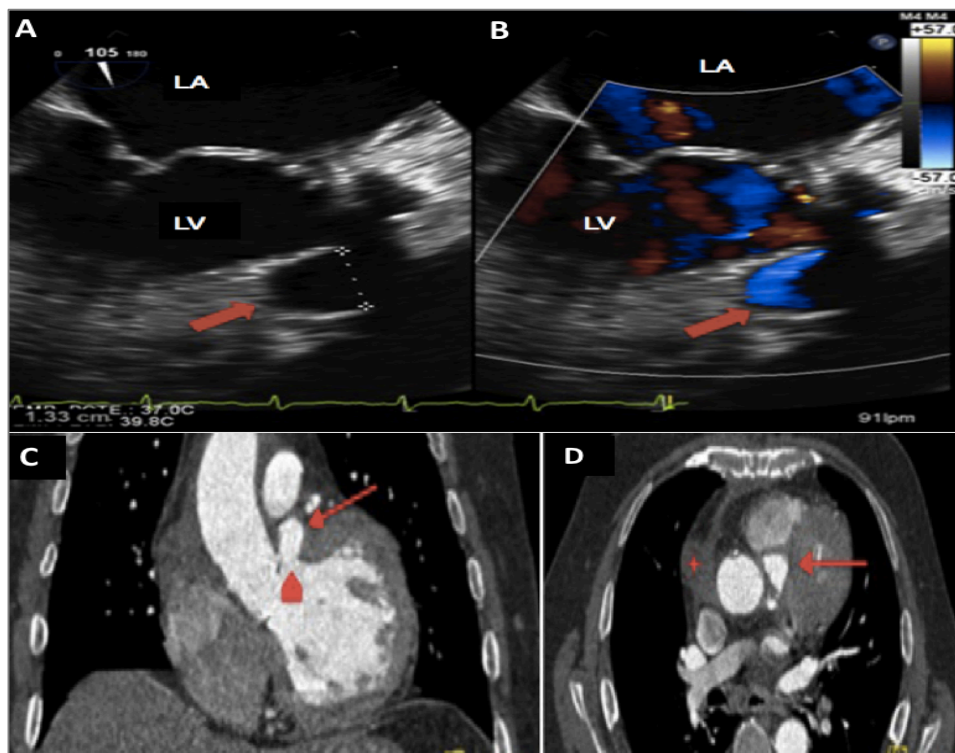
Criterios de gran importancia	
Hemocultivos positivos para la EI:	
Microorganismos típicos que encajan con la EI de dos hemocultivos independientes:	
<i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. bovis</i> , grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o	
Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal	
0	
Microorganismos que encajan con la EI con hemocultivos persistentemente positivos:	
Al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos > 12 h o	
Tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y la última muestra tomadas a intervalos de al menos 1 h)	
0	
Hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetii</i> o fase I IgG anticuerpo > 1:800	
Evidencia de afección endocárdica	
Ecocardiografía positiva para EI	
Vegetación; absceso; nueva dehiscencia parcial de válvula protésica	
Nueva regurgitación valvular	
Criterios de poca importancia	
Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos por inyección	
Fiebre: temperatura > 38 °C	
Fenómeno vascular: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway	
Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide	
Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante o evidencia serológica de infección activa con organismo que encaja con la EI	
El diagnóstico de EI es definitivo en presencia de	
2 criterios de gran importancia, o	
1 criterio de gran importancia y 3 de poca importancia, o	
5 criterios de poca importancia	
El diagnóstico de EI es posible en presencia de	
1 criterio de gran importancia y 1 de poca importancia, o	
3 criterios de poca importancia	

EI: endocarditis infecciosa; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K. denitrificans*

En 2015 se publicaron las últimas recomendaciones en el manejo de la EI de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁽²⁰⁾ y se publicaron los nuevos criterios modificados de Duke, incorporando nuevas técnicas de imagen con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico por imagen de la EI. Los nuevos criterios diagnósticos por imagen fueron:

1. Identificación de lesiones paravalvulares por tomografía axial computerizada (TC) cardiaco (criterio diagnóstico mayor) (Figura 5)

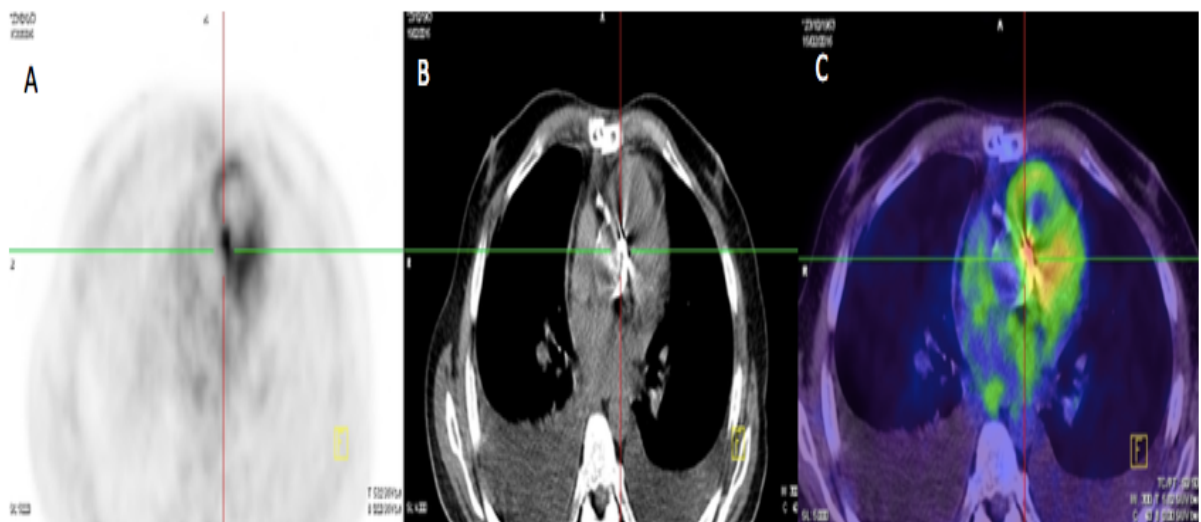
Figura 5. Seudoaneurisma paravalvular como complicación de EI
(Modificado de Rodríguez-Alfonso et al¹⁹)



A) Ecocardiograma transesofágico, visión eje largo. La flecha roja señala la cavidad de 13 mm en el septo interventricular que comunica con el tracto de salida de ventrículo izquierdo. **B)** Ecocardiograma transesofágico (modo doppler color, visión eje largo), se observa que dicha cavidad se rellena en sístole, corresponde al pseudoaneurisma paravalvular. **C)** Imagen de tomografía axial computerizada (TC) cardiaco. Proyección coronal (**C**) y transaxial (**D**). Se objetiva imagen sacular que se rellena con contraste (flecha roja) de 1,5 x 2,2 x 3 cm, adyacente a la pared anterior de raíz aórtica y que comunica con el ventrículo izquierdo (pentágono rojo). Se observa derrame pleural leve y derrame pericárdico leve (estrella). LA= aurícula izquierda; LV=ventrículo izquierdo.

2. Captación anormal alrededor de la válvula protésica por tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) combinada con TC (^{18}F -FDG PET/TC) (en prótesis implantada desde hace más de 3 meses)⁽²⁴⁻²⁵⁾ o por tomografía por emisión monofotónica (SPECT) con leucocitos marcados con isótopos (criterio diagnóstico mayor) (Figura 6).

Figura 6. Imagen de ^{18}F -FDG PET/TC como criterio diagnóstico mayor de EI protésica



Imágenes de ^{18}F -FDG-PET (A), TC (B) y fusión ^{18}F -FDG-PET/TC (C) donde se objetiva captación focal en la superficie anterior de prótesis mecánica en posición aórtica (cruz). EI: endocarditis infecciosa; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computerizada.

3. Complicaciones embólicas silentes o aneurismas infecciosos por ^{18}F -FDG PET/TC, TC o Resonancia magnética cerebral (criterio menor)

En la siguiente tabla se muestran los nuevos criterios modificados de Duke⁽²⁰⁾, incluyendo los criterios de imagen mencionados (Tabla 3).

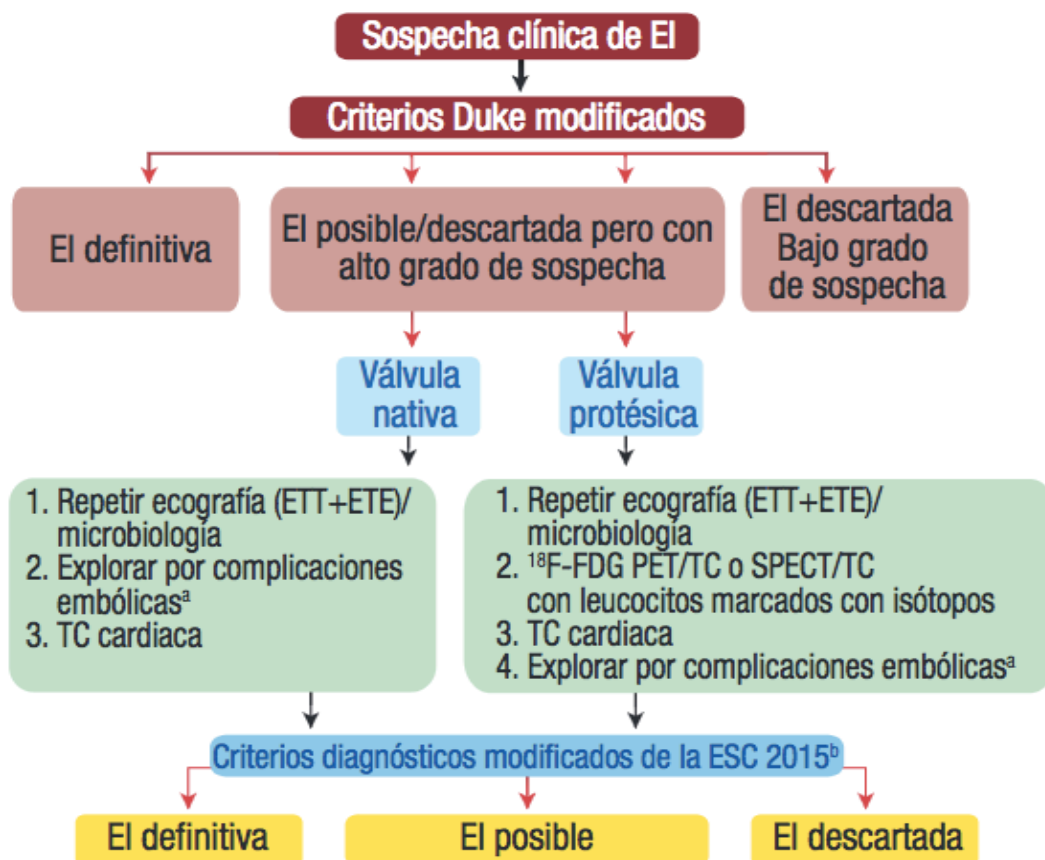
Tabla 3. Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa
(Tomado de Habib G et al¹⁵)

Criterios mayores
1. Hemocultivos positivos para EI
a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o
b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h o En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) o
c. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800
2. Pruebas de imagen positivas para EI
a. Ecocardiograma positivo para EI: Vegetaciones Absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca Perforación valvular o aneurisma Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica
b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por ¹⁸ F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos
c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca
Criterios menores
1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral
2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C
3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI

El: endocarditis infecciosa; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computerizada; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K. denitrificans*.

En base a estos nuevos criterios se establece el diagnóstico de EI definitiva, posible y rechazada (Figura 7).

Figura 7. Algoritmo diagnóstico de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa
(Tomado de Habib G et al¹⁵)



EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computerizada. ^a puede incluir RM cerebral, TC de cuerpo entero o ¹⁸F-FDG-PET.

1.5 ETIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Las especies de estreptococos y estafilococos son los dos grupos más frecuentes de microorganismos causales de EI, representan aproximadamente dos tercios de todos los episodios de EI^(10-13, 17), seguidos por las especies de enterococos, que representan aproximadamente el 10% de los casos. En los últimos años, se ha producido un aumento de la EI por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SARM). Por otra parte, ha aumentado la incidencia de EI por *Streptococcus gallolyticus* (*S. gallolyticus*) y enterococos, que son más frecuentes en mayores de 65 años (Tabla 4).

Tabla 4. Principales microorganismos causales de la endocarditis infecciosa
(Tomado de Fernández-Hidalgo N et al¹³)

Microorganismo	Fernández-Hidalgo et al ⁸ , 2000-2011; 1 hospital (n=438)	Núñez Aragón et al ⁹ , 2003-2010; 1 hospital (n=212)	Martínez-Sellés et al ¹⁰ , 1994-2005; 1 hospital (n=222)	Gálvez-Acebal et al ¹¹ , 1984-2006; 7 hospitales (n=705)
Estreptococos	163 (37)	72 (34)		234 (33)
<i>Streptococcus viridans</i>	103 (24)	40 (19)	37 (17)	156 (22)
<i>Streptococcus bovis</i>	33 (8)	21 (10)	7 (3)	19 (3)
Otros	27 (6)			
Estafilococos	143 (33)	74 (35)	95 (43)	239 (34)
<i>Staphylococcus aureus</i>	99 (23)	46 (22)	59 (27)	137 (19)
SARM	23/99 (23)	9/46 (20)		
ECN	44 (10)	28 (13)		102 (15)
Enterococos	59 (14)	22 (10)	25 (11)	78 (11)
Bacilos Gram-negativos	19 (4)	7 (3)		25 (4)
Otros microorganismos	30 (7)			
Etiología desconocida	24 (6)	29 (14)		71 (10)

ECN: *estafilococos coagulasa negativo*; SARM: *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*; *Streptococcus bovis*: actualmente denominado *Streptococcus gallolyticus*.

1.6 PRONÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

A pesar de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico, la EI sigue siendo una enfermedad con una elevada mortalidad intrahospitalaria, alrededor del 20-30% y es más elevada en EI sobre válvula protésica y en caso de EI previa^(11,26-27).

Se conoce que la mortalidad intrahospitalaria depende en gran medida de factores asociados con la infección y sus complicaciones. Aproximadamente, el 30% de las muertes se deben a insuficiencia cardíaca, 20% a complicaciones neurológicas y 10% a infección no controlada. Los factores asociados con mala evolución de la EI se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Predictores de mal resultado clínico en pacientes con endocarditis infecciosa
(Tomado de Habib G et al¹⁵)

<i>Características del paciente</i>
Edad avanzada
EI en válvula protésica
Diabetes mellitus
Comorbilidad (p. ej., fragilidad, inmunodeficiencia, enfermedad renal o pulmonar)
<i>Complicaciones clínicas de la EI</i>
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal
Extensión > moderada de accidente cerebrovascular isquémico
Hemorragia cerebral
Shock séptico
<i>Microorganismo</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Hongos
Bacilos Gram negativos no HACEK
<i>Hallazgos ecocardiográficos</i>
Complicaciones perianulares
Insuficiencia valvular izquierda grave
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja
Hipertensión pulmonar
Vegetaciones grandes
Disfunción valvular protésica grave
Cierre mitral prematuro y otros signos de presiones diastólicas aumentadas

EI: endocarditis infecciosa; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*

La mortalidad a largo plazo se sitúa en un 10% al año, 20% a dos años y 30-40% a 5 años⁽²⁸⁻³⁰⁾. Ésta parece guardar una relación más estrecha con la enfermedad subyacente del paciente con EI, que cada vez es más anciano y con mayor comorbilidad. También se verá influida por la recurrencia de EI y el desarrollo de IC en el seguimiento, sobretudo cuando no se ha podido realizar cirugía cardiaca. Las recurrencias son infrecuentes, las cifras oscilan entre un 2-6%⁽²⁸⁻³⁰⁾. Pueden estar asociadas a tratamiento antibiótico inicial inadecuado, microorganismos resistentes, foco de infección persistente, abuso de drogas i.v. y diálisis crónica.

Los pacientes con EI deben ser informados sobre el riesgo de recurrencia y se les debe educar para detectar cualquier indicio de recurrencia (principalmente fiebre, escalofríos o malestar general) y para prevenir un nuevo episodio de EI, mediante la profilaxis antibiótica en caso de procedimientos dentales y una adecuada higiene bucodental.

Globalmente, existen numerosos recursos para contribuir a disminuir esta cifra de mortalidad tan elevada: adecuadas medidas antisépticas para evitar la EI relacionada con el sistema sanitario, educación a los pacientes de más riesgo para que acudan con prontitud a sus centros sanitarios de referencia en caso de fiebre o síndrome constitucional, abordaje del paciente diagnosticado por EI por parte de un equipo experto y multidisciplinar y la transferencia precoz a centros de referencia en caso de que sea previsible la indicación quirúrgica.

1.7 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El tratamiento de la EI se fundamenta en una pauta de tratamiento antibiótico prolongado, con una duración de 2-6 semanas en caso de EI sobre válvula nativa y de 6 semanas en EI sobre válvula protésica⁽²⁰⁾. Aproximadamente, la mitad de los casos de EI requieren tratamiento quirúrgico. Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa (es decir, cuando el paciente todavía está en tratamiento antibiótico) son evitar la IC progresiva y el daño estructural irreversible causado por la infección grave y prevenir la embolia sistémica⁽²⁰⁾. La cirugía en esta fase tiene un riesgo considerable. En algunos casos, se tiene que realizar una cirugía de emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en menos de 7 días), independientemente de la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía se puede posponer para permitir un tratamiento antibiótico de 1 ó 2 semanas bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica antes de realizar el procedimiento quirúrgico electivo. Las tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI son la IC, la infección no controlada y la prevención de complicaciones embólicas (orden descendente) (Tabla 6)

.

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa izquierda (válvula nativa y protésica)
(Tomado de Habib G et al¹⁵)

Indicaciones de cirugía	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
1. Insuficiencia cardíaca			
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fistula que causa edema pulmonar refractario o <i>shock</i> cardiogénico	Emergencia	I	B
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
2. Infección incontrolada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fistula, vegetación grande)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/ electiva	I	C
Hemocultivos persistentemente positivos pese a los adecuados tratamiento antibiótico y control de los focos metastásicos sépticos	Urgente	IIa	B
EVP causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente/ electiva	IIa	C
3. Prevención de embolias			
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes > 10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado	Urgente	I	B
EVN aórtica o mitral con vegetaciones > 10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (> 30 mm)	Urgente	IIa	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (> 15 mm) y sin otra indicación para cirugía ^e	Urgente	IIb	C

El: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K. denitrificans*; IC: insuficiencia cardíaca. Cirugía de emergencia: se lleva a cabo en 24 horas; cirugía urgente: se lleva a cabo en pocos días; cirugía electiva: se lleva a cabo al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

1.8 PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

1.8.1 FLORA ORAL NORMAL

La cavidad oral es un ecosistema único que comprende la flora oral, también llamada microbioma oral, y los diferentes nichos anatómicos de la cavidad oral y su fluido que lo baña, la saliva. Factores como el pH, oxígeno o la temperatura presente en cada micronicho, configuran una flora compleja y justifica que microorganismos de estructuras vecinas como el intestino o la piel no puedan asentarse.

La cavidad oral comprende un amplio rango de hábitats que incluyen los dientes, el surco gingival, la lengua, mejillas, paladar duro y blando y amígdalas, que juntos constituyen la orofaringe. La boca está epitelizada por epitelio escamoso e interrumpida por otras estructuras como los dientes y los conductos salivares. Una fina capa de saliva baña la superficie de la mucosa oral.

La boca está colonizada por billones de bacterias, hongos y virus, actualmente llamados microbioma oral⁽³¹⁾. En términos generales, el microbioma oral es similar en todos los seres humanos, sin variaciones según la geografía, sin embargo cada individuo tiene una huella única característica⁽³²⁾. Las bacterias son el grupo predominante, existen probablemente de 500 a 700 especies, de los cuales solamente el 50-60% son cultivables y el resto actualmente están siendo identificadas mediante tecnología molecular.

La cavidad oral está libre de gérmenes en el momento del nacimiento, excepto por escasos microorganismos adquiridos en el canal del parto. Unas pocas horas más tarde, los microorganismos de la boca de la madre (transmisión vertical) y posiblemente algunos del ambiente, se establecen en la boca. Estas especies pioneras son frecuentemente estreptococos que se adhieren a la mucosa (por ejemplo, *S.*

salivarius, *S. mitis* y *S. oralis*). La actividad metabólica de esta comunidad pionera altera el ambiente de la cavidad oral, facilitando la colonización por otras bacterias y por ejemplo *S. salivarius* produce polímeros extracelulares a partir de la sacarosa a los que otras bacterias como *Actinomyces sp.* pueden adherirse. La flora oral al año de nacimiento usualmente consiste en estreptococos, estafilococos, *Neisseria sp.*, con algunos gram-negativos anaerobios como la *Veillonella sp.* Menos frecuentemente aislados están los *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Prevotella* y *Fusobacterium sp.*

El siguiente cambio en la flora de la cavidad oral ocurre durante y después de la salida de los dientes, que suponen un nuevo nicho para la colonización bacteriana. Bacterias gram positivas como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces sp.*, *Lactobacillus* y *Rothia* selectivamente colonizan la superficie del esmalte. A su vez, bacterias gram negativas que incluyen *Prevotella sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Neisseria* y *Capnocytophaga*, que prefieren ambientes anaeróbicos, colonizan los surcos gingivales.

Durante la pubertad, los cambios hormonales también alteran el microbioma oral y puede advertirse la transición a flora adulta. Espiroquetas, *Veillonella*, *Prevotella* y *Bacteroides* son aislados con frecuencia en este periodo de la vida. El microbioma oral continua creciendo en diversidad a través del tiempo hasta que la composición de este complejo ecosistema alcanza el equilibrio entre la microflora residente y las condiciones ambientales locales, donde se establece el microbioma oral típico de la edad adulta (Tabla 7).

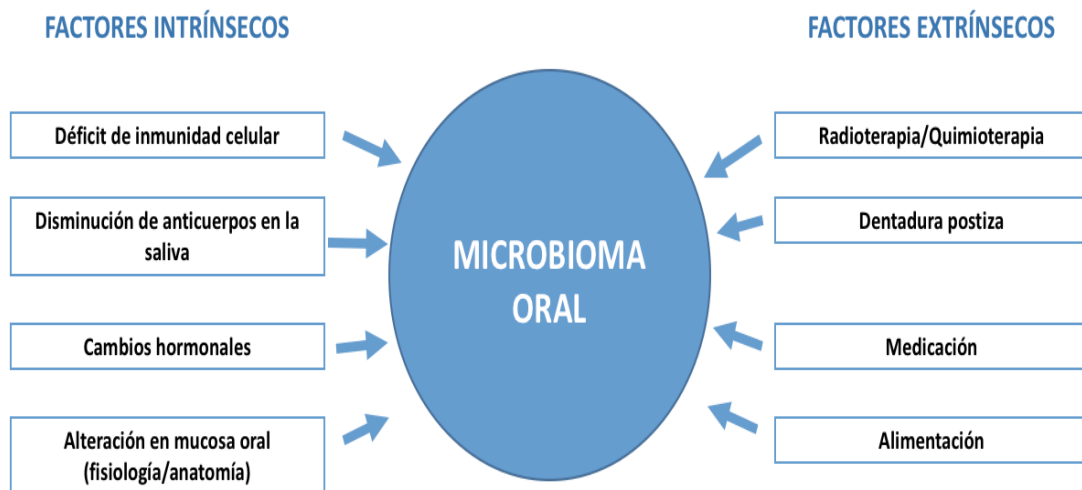
Tabla 7. Familias taxonómicas de bacterias que habitan en nichos orales
(Modificado de Parahitiyawa NB et al ⁷)

Filo	Género
Firmicutes	<i>Abiotrophia</i> <i>Anaerococcus</i> <i>Anaeroglobus</i> <i>Bulleidia</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Catonella</i> <i>Centipeda</i> <i>Dialister</i> <i>Eubacterium</i> <i>Filifactor</i> <i>Gemella</i> <i>Granullicatella</i> <i>Johnsonella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Megasphaera</i> <i>Micromonas</i> <i>Mogibacterium</i> <i>Paenibacillus</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Schwartzia</i> <i>Selenomonas</i> <i>Solobacterium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>
Fusobacteria	<i>Leptotrichia</i> <i>Fusobacterium</i>
Actinobacteria	<i>Actinobaculum</i> <i>Actinomyces</i> <i>Atopobium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Rothia</i>
Synergistetes	<i>Synergistes</i>
Espiroquetas	<i>Treponema</i>
Proteobacteria	<i>Kingella</i> <i>Lautropia</i> <i>Neisseria</i> <i>Haemophilus</i> <i>Desulfobulbus</i> <i>Cardiobacterium</i> <i>Campylobacter</i>
Saccharibacteria	<i>TM7a</i>
Bacteroides	<i>Captinocytophaga</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Tannerella</i> <i>Prevotella</i> <i>Bacteroides</i>

En este punto, la flora oral permanece estable aunque la influencia de la alimentación, las hormonas y la higiene influyen y pueden alterar la homeostasis microbiana y favorecer microbiota asociada con enfermedad, también llamada disbiosis.

Como se describe, la flora oral es dinámica, y su composición se altera con el paso del tiempo. En edades avanzadas, los efectos de la ancianidad facilitan la colonización por microorganismos exógenos. El mayor cambio ocurre cuando se pierden los dientes. Además, el uso de prótesis dentales también altera la flora, favoreciendo entre otros el crecimiento de *Candida sp.* La prevalencia de *S. aureus* y *Lactobacillus sp.* es alta en individuos mayores de 70 años.

Figura 8. Principales factores internos y agentes externos que influyen en el microbioma oral
(Modificado de Samaranayake L. et al ³¹)



1.8.2 BACTERIEMIA DE ORIGEN DENTAL Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El concepto de que las bacterias liberadas a la circulación durante los procedimientos dentales invasivos podían ser causa de EI, fue sugerido por primera vez por Lewis y Grant en 1923⁽³³⁾ y confirmado en 1935 por Okell y Elliott⁽³⁴⁾, quienes demostraron que el 61% de pacientes que se habían sometido a una extracción dental, tenían cultivos positivos para *Streptococcus* del grupo *viridans* (*S. grupo viridans*) y que éstos podían aislarse de las vegetaciones en un 40-45% de casos de EI.

En contraposición con las más de 700 especies de bacterias que habitan en la cavidad oral³¹ (Tabla 7), relativamente pocas especies se han aislado en los hemocultivos de la bacteriemia de origen dental. Los miembros del filo de los Firmicutes representan la mayoría de bacterias del microbioma oral, principalmente los estreptococos. Esto también es así para la bacteriemia de origen dental, como se ha visto en bacteriemias odontológicas experimentales donde representan un 40-65% de los microorganismos⁽³³⁻⁴⁰⁾. Los más frecuentes son los *S. grupo viridans*. Aunque en menor medida, también son frecuentes la *Abiotrophia sp.*, *Dialister*, *Selenomonas* y *Solobacterium* (orden descendente).

En la siguiente tabla se muestran las especies bacterianas más comúnmente aisladas en las bacteriemias odontogénicas y sus mecanismos de virulencia.

Tabla 8. Principales responsables de la bacteriemia odontogénica y sus mecanismos de virulencia(Modificado de Parahitiyawa NB et al.⁷)

Microorganismo	Factor, función y/o característica
<i>Streptococcus mutans</i>	Habilidad para unir monocitos de sangre periférica a las células dendríticas, que exhiben un elevado número de moléculas de adherencia como ICAM-1, ICAM-2 y LFA-1, contribuyendo a la adhesión bacteriana al endotelio dañado y al fibrinógeno de los trombos sanguíneos
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Cisteína proteinasa; degrada proteínas de matriz extracelular como la laminina, fibronectina y colágeno tipo IV
<i>Abiotrophia defectiva</i>	Habilidad de unión a fibronectina
<i>Streptococcus viridans</i>	Secreta factores que aumentan la producción de interleukina-8
<i>Streptococcus anginosus</i>	Se une al endotelio, la membrana basal y el colágeno
<i>Streptococcus sanguis</i>	Proteína que favorece la agregación plaquetaria
<i>Streptococcus intermedius</i>	Hialuronidasa y condroitín-sulfato polimerasa; favorece la diseminación rompiendo el tejido conectivo
<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Inhibe la unión de péptidos quimiotácticos a los neutrófilos

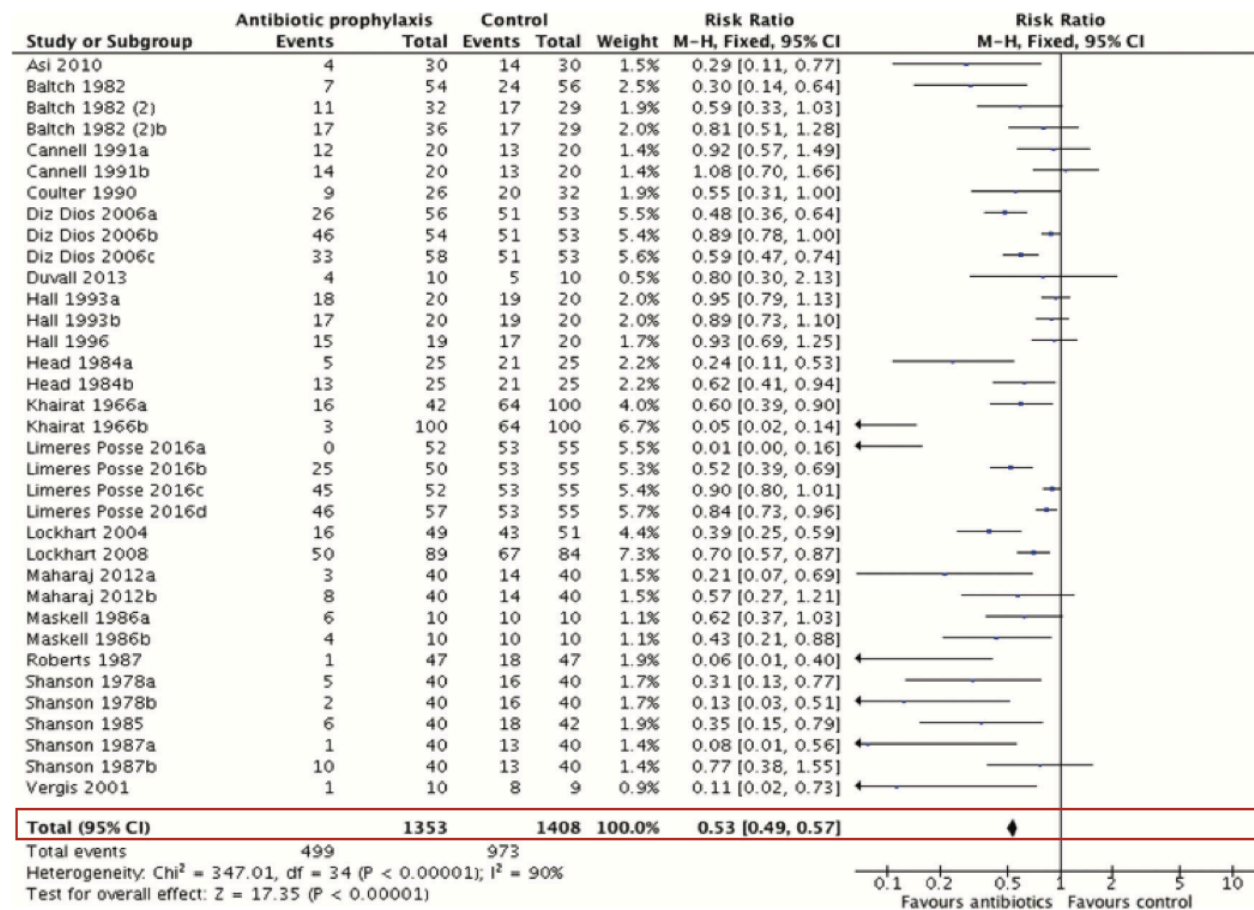
Un extenso y variado número de procedimientos de la cavidad oral pueden ocasionar bacteriemia de origen odontogénico^(4,7), que es el resultado de la carga bacteriana, del trauma tisular y/o de la inflamación en estos nichos. La intensidad más elevada de bacteriemia es la que se produce en las extracciones dentales. La manipulación periodontal también ha demostrado producir bacteriemia significativa. Otros procedimientos orales no parecen producir bacteriemias relevantes, al menos para individuos con cavidades orales saludables.

Las medidas de higiene bucal rutinarias como cepillarse los dientes o pasarse hilo dental no parecen causar un grado de bacteriemia significativo, sin embargo la limpieza esporádica después de la acumulación de placa debería considerarse como un potencial factor de riesgo para que se de bacteriemia.

Se acepta que la naturaleza de la bacteriemia es transitoria, la mayoría de los estudios reportan la presencia de bacteriemia hasta los 30-60 minutos⁽⁷⁾ después del procedimiento dental, alcanzando su pico a los 10-20 minutos.

En un reciente metaanálisis sobre la profilaxis antibiótica en la EI (PAEI)⁽⁴¹⁾, se ha descrito que la administración de PAEI disminuye el riesgo de bacteriemia tras un procedimiento dental con un riesgo relativo de 0,53 (Intervalo de confianza 95% 0,49-0,57, $p<0,01$) (Figura 9).

Figura 9. Efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de la bacteriemia odontogénica
(Modificado de Cahill et al⁴¹)



1.8.3 CONDICIONES CARDIACAS PREDISPONENTES

Se conoce que existen cardiopatías subyacentes que favorecen el riesgo de padecer EI.

En la actualidad, el prolapso valvular mitral (PVM) es la cardiopatía subyacente más frecuente en los países desarrollados y la enfermedad reumática lo es en los países en vías de desarrollo^(10,43).

El riesgo de padecer EI a lo largo de la vida para una cardiopatía subyacente determinada es difícil de establecer, tanto por la escasez de datos (fruto de la infrecuencia de la EI) como por el distinto espectro de gravedad dentro de una misma cardiopatía (el grado de disfunción valvular influye en el riesgo de EI).

Steckelberg et al.⁽⁴⁴⁾ aportaron datos de incidencia sobre las condiciones cardiacas subyacentes con más riesgo. Los riesgos más altos (expresados por 100.000 pacientes/año) fueron: 52 en pacientes con PVM e insuficiencia mitral; 380-440 en valvulopatía reumática; 630 en prótesis valvular; 740 en EI previa; 2160 en pacientes con prótesis valvular como consecuencia de EI previa. En la población sin cardiopatía conocida, el riesgo fue de 5 casos por 100.000 pacientes/año. Actualmente, se ha descrito una mayor cifra de incidencia de EI en pacientes con PVM⁽⁴⁵⁾, aproximadamente de 89 casos por 100.000 pacientes/año.

En relación con los eventos adversos relacionados con la endocarditis (EAEI), hay ciertas condiciones cardiacas que se asocian con un riesgo mayor. Se ha reportado que la EI en los pacientes con prótesis valvular y en aquellos con antecedente de EI previa se relaciona con mayores EAEI (insuficiencia cardiaca, necesidad de cirugía, extensión perivalvular) y con mayor mortalidad que la EI sobre válvula nativa^(17,27,29,46-48).

Asimismo, existen algunas series de casos de cardiopatías congénitas complejas que reportan una elevada morbimortalidad⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

En base al riesgo de padecer EI a lo largo de la vida y en función de los EAEI, las condiciones cardíacas subyacentes se han clasificado en categorías de riesgo alto, intermedio y bajo para EI⁽⁴²⁾.

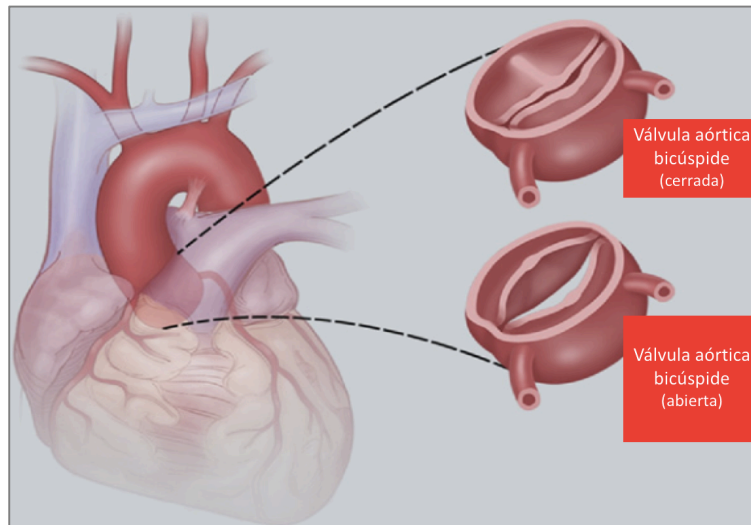
1.8.3.1 VÁLVULA AÓRTICA BICUSPIDE

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente, con una prevalencia estimada entre el 0,5% y el 2%⁽⁵²⁾. Predomina en varones, a razón de 3:1.

Es un trastorno de la valvulogénesis y puede coexistir con trastornos genéticos de la aorta y/o del desarrollo cardíaco. Los hallazgos extra-valvulares ocurren en un 50% de los pacientes, siendo el más común la dilatación aórtica.

La válvula aórtica normal está formada por tres velos (o cúspides). En cambio, la VAB se compone de dos velos de tamaño desigual. El de mayor tamaño presenta un rafe, fruto de la fusión de las comisuras de dos de las cúspides durante la valvulogénesis. La fusión comisural más común es la que ocurre entre los velos coronario izquierdo y derecho, que a su vez se asocia con coartación de aorta (Figura 10).

Figura 10. Esquema de una válvula aórtica bicúspide
(Modificado de Siu et al⁵²)



La VAB tiene una base genética y se han descrito algunos genes implicados como NOTCH1, ACTA2 y el gen que codifica la degradación de la ubiquitina (UFD1L). Aunque es controvertido, algunos autores recomiendan el cribaje ecocardiográfico de VAB a familiares de primer grado.

El curso clínico es variable, desde un hallazgo asintomático hasta disfunción valvular o afectación de la aorta torácica. Generalmente, los síntomas se desarrollan en la edad adulta y se relacionan con la función de la válvula aórtica (estenosis o insuficiencia), aortopatía (dilatación aórtica o disección) y complicaciones adquiridas como la EI.

Dos grandes series recientes han ayudado a definir mejor el curso clínico no operado del paciente con VAB en la era moderna^(53,54) y han descrito una supervivencia similar al resto de la población general.

Las estimaciones de eventos cardíacos tardíos (complicaciones médicas y necesidad de cirugía) fueron aproximadamente el 40% a una edad media de 52 años en el estudio de

Michelena et al.⁽⁵³⁾ y el 25% a una edad media de 44 años en el estudio de Tzemos et al.⁽⁵⁴⁾ (Tabla 9).

Tabla 9. Eventos clínicos tardíos en adultos con válvula aórtica bicúspide
(Modificado de Siu et al.⁵²)

Eventos tardíos en pacientes con válvula aórtica bicúspide		
	Pacientes con VAB y no disfunción valvular significativa (Michelena et al. ⁵³) n=212	Pacientes con VAB con un espectro de disfunción valvular (Tzemos et al. ⁵⁴) n=642
Tiempo de seguimiento, años (rango)	15±6 (0,4 – 25)	9±5 (2 – 26)
Edad media basal, años	32±20	35±16
Supervivencia global	90±3% a los 20 años	96±1% a los 10 años
Muerte cardiovascular	NA	3±1%
Cirugía de válvula aórtica o raíz de aorta	27±4%	22±2%
Eventos cardiovasculares	33±5%	NA
Dissección aórtica	0	2±1%
Ingreso por IC	7±2%	2±1%
Endocarditis	2%	2%
Predictores de eventos cardiacos adversos	Edad ≥50 años, degeneración valvular	Edad > 30 años, disfunción valvular moderada o severa

Michelena et al.⁵³: Eventos cardiovasculares= muerte cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, nuevos síntomas cardiacos (disnea, síncope, angina), ictus y endocarditis. Eventos quirúrgicos=cirugía de válvula aórtica (prótesis, reparación o valvulotomía) y cirugía de aorta torácica (aneurismas, dissección, coartación) Tzemos et al.⁵⁴: Eventos cardiacos primarios = cirugía en válvula aórtica o aorta torácica ascendente, valvulotomía percutánea, complicaciones de aorta (dissección o aneurisma), insuficiencia cardiaca congestiva que requiera ingreso o muerte cardiaca. NA: no aplica; IC: insuficiencia cardiaca

Por otro lado, estas dos series han aportado nuevos datos en cuanto al riesgo de padecer EI, que previamente estaba descrito entre un 10 y un 30%⁽⁵⁵⁾, estimando una baja incidencia de EI de entre el 0,2%⁽⁵³⁾ y el 1,4% al año⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, en ambas series se describe una elevada necesidad de cirugía cardiaca. En la serie de Michelena et al.⁽⁵³⁾ de los 212 pacientes con VAB, solamente 4 pacientes (1,8%) desarrollaron EI, de los cuales 1 falleció y los otros 3 (75%) requirieron intervención quirúrgica como parte del tratamiento de la EI. En la serie de Tzemos et al.⁽⁵⁴⁾, de los 642 pacientes

solamente 13 pacientes (2%) desarrollaron EI, de los cuales 10 (77%) requirieron intervención quirúrgica por este motivo. La VAB se considera una condición cardiaca de riesgo intermedio de EI, por lo que están excluidas de la PAEI desde el 2007 por la American Heart Association (AHA)⁽⁴⁾, desde el 2008 por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽⁵⁶⁾ y desde 2009 por la ESC⁽²¹⁾. En la figura 11 se puede observar un ejemplo de EI sobre VAB.

Figura 11. Endocarditis infecciosa sobre válvula aórtica bicúspide

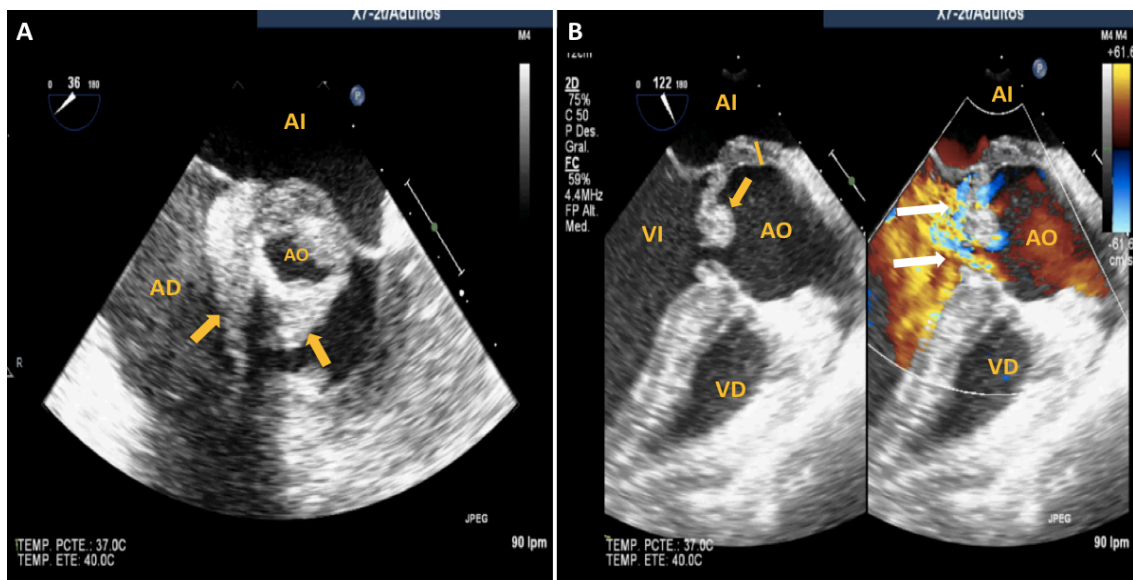


Imagen de ecocardiograma transesofágico. **A)** Imagen sobre válvula aórtica (36 grados) donde se objetiva la imagen de una válvula desestructurada, con los velos muy engrosados y recubiertos por vegetaciones de gran tamaño (flechas). **B)** Imagen a 120 grados donde se objetiva una insuficiencia aórtica severa, con varios jets de regurgitación (flechas blancas), fruto de la perforación valvular. Se objetiva engrosamiento perivalvular, a nivel de la unión mitroaórtica (línea recta) y velos aórticos engrosados por la masa de vegetación (flecha).

1.8.3.2 PROLAPSO VALVULAR MITRAL

El prolapso valvular mitral (PVM) es una anomalía valvular común con una prevalencia estimada del 2 al 3% de la población general y se distribuye igualmente entre hombres y mujeres⁽⁵⁷⁾.

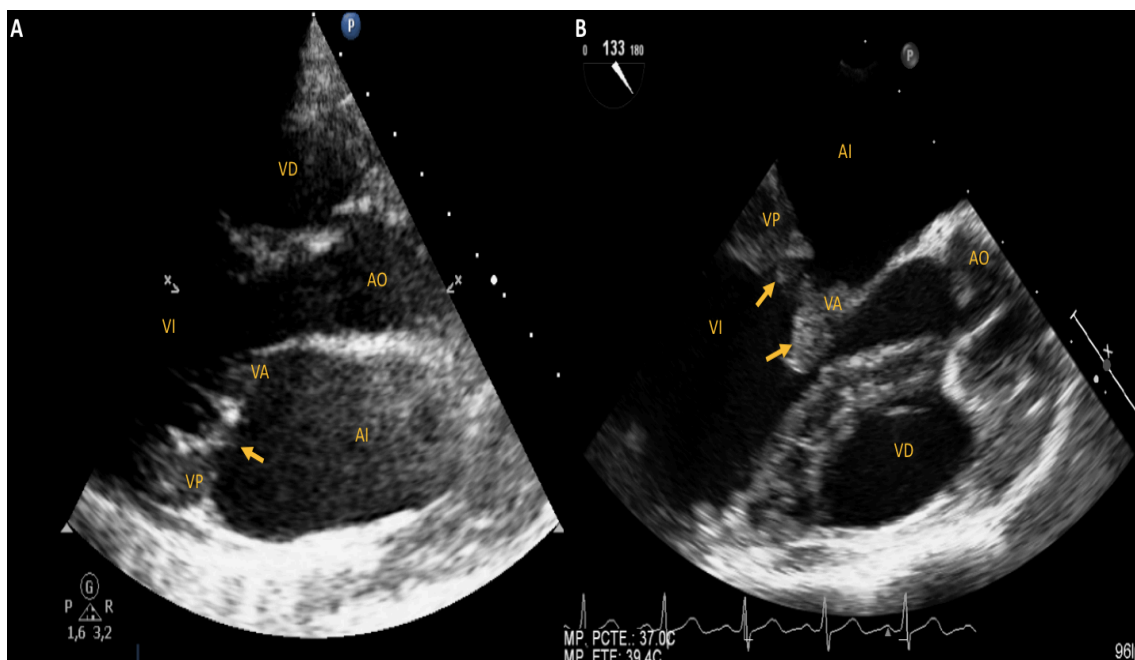
Se define por la presencia de uno o los dos velos de la válvula mitral que prolapsan hacia la aurícula izquierda y están engrosados en grado variable. El grado de engrosamiento tiene valor pronóstico, con mayor riesgo de muerte súbita, El y regurgitación mitral en los pacientes con prolapso clásico (velos engrosados >5 mm)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

El diagnóstico es ecocardiográfico y debe hacerse en el plano paraesternal eje largo con un desplazamiento superior a 2 mm. La válvula mitral tiene forma de silla de montar, lo que crea la posibilidad de que en una vista de cuatro cámaras los velos puedan aparecer rompiendo el plano anular, cuando en realidad son normales⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Por este motivo, antes de los años 80 se sobreestimaba la prevalencia de PVM por desconocimiento de la anatomía valvular mitral y su apariencia en el ecocardiograma. Éste es un aspecto a tener en cuenta porque la mayoría de series de PVM publicadas incluyen pacientes de la época previa a los criterios ecocardiográficos diagnósticos vigentes.

La degeneración mixomatosa es la causa más frecuente y la mayoría de estos casos son esporádicos, aunque se ha descrito una base familiar de la enfermedad con una herencia autosómica dominante y una penetrancia variable, con presencia de un 30% de PVM en familiares de primer grado por lo que, aunque también existe controversia, se recomienda realizar cribaje ecocardiográfico a familiares de primer grado⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾. Por otra parte, el PVM se asocia a trastornos hereditarios del tejido conectivo, como el

síndrome de Marfan^(66,68), el síndrome de Ehlers-Danlos⁽⁶⁹⁾, la osteogénesis imperfecta y el pseudoxantoma elástico⁽⁶⁷⁾. Según los criterios ecocardiográficos actuales, la prevalencia de PVM en pacientes con síndrome de Marfan es del 91%⁽⁶⁸⁾, mientras que en pacientes con Ehlers-Danlos, la prevalencia es sólo del 6%⁽⁶⁹⁾. La mayoría de los pacientes con PVM tienen un excelente pronóstico con una supervivencia esperada similar a la de la población general⁽⁷⁰⁾ y no presentan síntomas u otras anomalías ecocardiográficas significativas⁽⁷¹⁾. Sin embargo, un subconjunto de pacientes están en mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo EI, muerte súbita, eventos isquémicos cerebrovasculares e insuficiencia mitral severa. En la Figura 12 puede observarse un caso de EI sobre PVM.

Figura 12. Endocarditis sobre prolapso valvular mitral



A) Imagen de ecocardiograma transtorácico (visión paraesternal eje largo) donde se objetiva prolapso de velo anterior mitral (el velo anterior cae hacia la aurícula izquierda >2 mm respecto al velo posterior, flecha) y se visualiza engrosamiento de ambos velos mitrales, sin percibirse claramente vegetación. **B)** Imagen de ecocardiograma transesofágico (visión a 120 grados) del mismo paciente donde se objetivan imágenes compatibles con vegetaciones (flechas) en ambos velos mitrales. VP: velo posterior; VA: velo anterior; AI: aurícula izquierda; AO: aorta; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

El subgrupo de pacientes con PVM con mayor riesgo de eventos adversos está constituido por aquellos que al inicio del estudio tienen disfunción ventricular, insuficiencia mitral moderada-severa, fibrilación auricular, dilatación de aurícula izquierda y edad >50 años⁽⁵⁷⁾. Aquellos pacientes con PVM clásico (velos con espesor de >5 mm) también representan un grupo de mayor riesgo.

Se ha reportado que los pacientes con PVM tienen un riesgo de desarrollar EI al menos 10 veces mayor que la población general. En la serie de mayor tamaño de PVM, recientemente publicada por Katan O et al.⁽⁴⁵⁾, se ha descrito una incidencia global de EI de 87 casos por 100.000 habitantes/año. Durante el seguimiento, 6 pacientes tuvieron diagnóstico de EI definitiva y 2 pacientes el diagnóstico de EI posible, de ellos 4 presentaron complicaciones (2 recurrencias y 2 cirugías). Se ha descrito que la insuficiencia mitral igual o más que moderada y el velo flail son factores que aumentan el riesgo de EI, siendo la incidencia de 290 casos por 100.000 habitantes/año y 716 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente. En el resto de grupos con insuficiencia mitral menos que moderada la incidencia reportada es de 63 casos por 100.000 habitantes/año. Aún así, significativamente mayor que la población general (incidencia de EI de 6 casos por 100.000 habitantes/año). Es importante destacar que el trabajo de Katan O et al.⁽⁴⁵⁾ rompe con los datos de incidencia de EI en PVM previamente aportados en la literatura, que eran mucho menores, 52 casos de EI por 100.000 habitantes/año en caso de soplo o insuficiencia⁽⁴⁴⁾ y 4,6 casos de EI por 100.000 habitantes/año en ausencia de soplo o insuficiencia⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, ya se advertía el riesgo aumentado del PVM en comparación con la población general (5 a 7 casos por 100.000 habitantes/año)⁽⁷²⁾. Esto se podría justificar por el sobrediagnóstico que se cometía antes de 1988, hasta la introducción de los nuevos criterios

ecocardiográficos. Las series previas a las de Katan et al.⁽⁴⁵⁾, como la de Nishimura et al.⁽⁷³⁾ y Zupirulli et al.⁽⁷⁴⁾, incluían a pacientes que en realidad no tenían valvulopatía, por lo que se producía un sesgo tanto en la historia natural como en la incidencia de EI en PVM.

Cabe mencionar el estudio de Duran et al.⁽⁷⁵⁾ que, a pesar de ser previo a los años 80, describe una incidencia acumulada de EI del 6%. De los 300 pacientes con PVM, 18 pacientes presentaron 24 episodios de EI durante un tiempo de seguimiento medio de 6 años. Es importante destacar que de los 18 pacientes, 10 tenían válvula flail y su curso clínico fue tórpido, 4 fallecieron y 6 necesitaron intervención quirúrgica. Los otros 8 se quedaron con insuficiencia mitral severa. La mayoría fueron por *S. grupo viridans* y en 7 pacientes se asoció procedimiento dental previo.

Debido a que la EI está asociada con una morbilidad sustancial, la PAEI para aquellos con un soplo sistólico ha demostrado ser una terapia que es coste-efectiva^(76,77). Históricamente la PAEI se ha recomendado en aquellos pacientes con PVM y soplo o insuficiencia mitral o datos ecocardiográficos de riesgo como disfunción ventricular, dilatación de aurícula izquierda y engrosamiento de los velos⁽⁴²⁾. Sin embargo, del mismo modo que ocurre en los VAB, se considera que el PVM es una condición cardíaca de riesgo intermedio, por lo que actualmente no se recomienda la PAEI^(4,21,56).

1.8.4 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El principio de la PAEI se desarrolló basándose en estudios observacionales y modelos animales y estaba dirigido a prevenir la unión de las bacterias al endocardio después

de una bacteriemia transitoria tras un procedimiento invasivo. El efecto antimicrobiano de las sulfamidas se reconoció por primera vez en 1930. Esto fue seguido rápidamente por la idea de que su uso en pacientes con enfermedad reumática que se sometían a un procedimiento dental podría reducir el riesgo de EI⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Hirsch et al.⁽⁸⁷⁾ demostraron una reducción de la bacteriemia estreptocócica en un grupo de pacientes que recibió PAEI con penicilina en comparación con controles y llevó a la American Heart Association (AHA) a elaborar su primera recomendación de PAEI en 1955⁽⁸⁸⁾. La PAEI ha ido cambiando mucho a lo largo de estos 50 años. En relación con la pauta administrada, ha evolucionado hacia la dosis única (Tabla 10).

Tabla 10. Recomendaciones de la AHA. Evolución de la pauta antibiótica en la PAEI hacia la dosis única de antibiótico
(Modificado de Wilson W et al⁴)

Año	Régimenes para procedimientos dentales (American Heart Association)
1955	Día del procedimiento: Penicilina acuosa (600.000 UI i.m.) + penicilina procaina (600.000 U i.m.), administrado 30 minutos antes del procedimiento
1957	Antes del procedimiento: Penicilina (200.000-250.000 U v.o.) administrado 4 veces/día en los 2 días previos a la intervención Día del procedimiento: Penicilina acuosa (600.000 UI i.m.) + penicilina procaina (600.000 U i.m.), administrado 30 minutos antes del procedimiento Post-procedimiento: Penicilina acuosa (200.000-250.000 U v.o.), administrado 4 veces/día durante 2 días posteriores a la intervención
1960	Antes del procedimiento: Penicilina procaina (600.000 U i.m.) una vez al día en los 2 días previos a la intervención Día del procedimiento: Penicilina procaina (600.000 U i.m.), administrado 30 minutos antes del procedimiento Post-procedimiento: misma pauta, administrada una vez al día durante 2 días posteriores a la intervención
1965	Día del procedimiento: Penicilina procaina (600.000 U i.m.) + penicilina cristalina (600.000 U i.m.) administrado 1-2 h antes del procedimiento Post-procedimiento: Penicilina procaina (600.000 U i.m.) administrada una vez al día durante 2 días
1972	Día del procedimiento: Penicilina G procaina (600.000 U i.m.) + penicilina G cristalina (200.000 U i.m.) administrado 1h antes del procedimiento Post-procedimiento: misma pauta, administrada una vez al día durante 2 días
1977	Día del procedimiento: Penicilina G cristalina (1000000 U i.m.) + penicilina G procaina (600.000 U i.m.) 30 min-1 h antes del procedimiento Post-procedimiento: Penicilina V (500 mg v.o.) administrada cada 6 horas (8 dosis en total)
1984	Día del procedimiento: Penicilina V (2g v.o.) administrada 1 h antes del procedimiento y 1g v.o. a las 6 horas de la dosis inicial
1990	Día del procedimiento: Amoxicilina (3 g v.o.) 1 hora antes del procedimiento y 1,5g v.o. a las 6 horas después de la dosis inicial
1997	Día del procedimiento: Amoxicilina (2 g v.o.) 1 hora antes del procedimiento (dosis única)
2007 (actual)	Día del procedimiento: Amoxicilina (2 g v.o.) 30-60 min. antes del procedimiento (dosis única)

Además, la indicación de PAEI ha ido evolucionando en relación con el tipo de cardiopatía subyacente y con el tipo de procedimiento invasivo^(4,42,88-96). En 1975, la AHA publicó unas nuevas recomendaciones y se introdujo por primera vez el concepto de que la EI podría producirse sin procedimiento dental previo, por lo que se recomendaba mantener una adecuada higiene oral⁽⁹⁴⁾, concepto vigente a día de hoy. En 1997, la AHA publicó unas nuevas recomendaciones⁽⁴²⁾ en las que las condiciones cardíacas predisponentes se estratificaron en grupos de riesgo alto, moderado y bajo en función del riesgo a padecer EI y de las complicaciones derivadas de la EI, no recomendando la profilaxis para el grupo de riesgo bajo (Figura 13). Se describía con detalle en qué tipo de procedimiento dental, respiratorio, gastrointestinal y genitourinario se recomendaba la profilaxis y en cuales no. Sin embargo, se destacaba por primera vez que la mayoría de casos de EI eran el resultado de bacteriemias aleatorias que surgían de las actividades cotidianas y advertía de los posibles fallos en la eficacia de la PAEI. También se estableció la pauta de dosis única, vigente en la actualidad.

Figura 13. Efectividad de la profilaxis antibiótica en la prevención de la bacteriemia odontogénica
(Modificado de Dajani AS et al⁴²)

<u>Se recomienda profilaxis antibiótica</u>	
→ Grupo de alto riesgo	
→ Válvula protésica (incluye bioprótesis y autoinjerto)	
→ Endocarditis infecciosa previa	
→ Cardiopatía congénita cianótica (pej ventrículo único, trasposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot)	
→ Shunts o conductos sistémico pulmonares quirúrgicamente contruidos	
→ Grupo de riesgo intermedio	
→ Malformaciones cardíacas congénitas, distintas a las de los otros grupos de alto y bajo riesgo	
→ Valvulopatía adquirida (pej. reumática)	
→ Miocardiopatía hipertrófica	
→ Prolapso valvular mitral con insuficiencia y/o velos engrosados	
<u>NO se recomienda profilaxis antibiótica</u>	
→ Grupo de riesgo bajo	
→ Comunicación interauricular aislada tipo ostium secundum	
→ Reparación quirúrgica de comunicación interauricular, defecto de septo interventricular o ductus arterioso (más allá de los 6 meses)	
→ Cirugía de puente coronario previa	
→ Prolapso valvular mitral sin insuficiencia	
→ Soplo funcional	
→ Enfermedad de Kawasaki, sin disfunción valvular previa	
→ Dispositivo intracardiaco (marcapasos, intravascular o epicárdico, y desfibrilador)	

La restricción de la PAEI se inició en el año 2002 en Francia⁽⁹⁷⁾, posteriormente la AHA en 2007⁽⁴⁾ y la ESC en 2009⁽²¹⁾, mantuvieron la recomendación en el grupo de riesgo alto y excluyeron de la PAEI a los individuos de riesgo bajo/intermedio. Las guías NICE en 2008, ante la falta de estudios randomizados, la desaconsejaron en todos los supuestos^(56,98). Debido a la falta de evidencia en la que se sustentan estas nuevas recomendaciones, existe controversia en la actualidad con respecto a la PAEI (Tabla 11).

Tabla 11. Fundamentos tradicionales a favor de la profilaxis antibiótica, razones para la restricción y situación de controversia actual

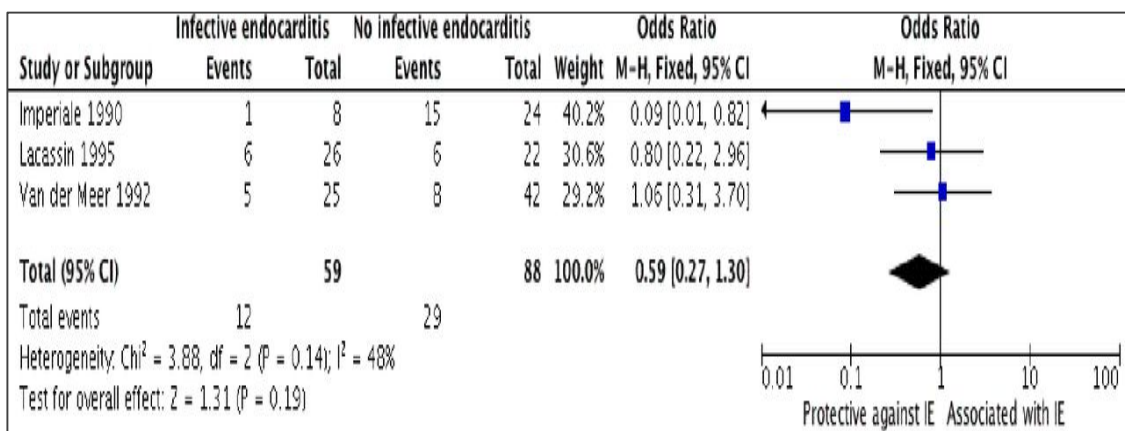
Fundamentos tradicionales a favor de la PAEI	Razones para la restricción de la PAEI	Controversia actual
<ol style="list-style-type: none"> 1. La EI es una entidad <u>infrecuente</u> <u>pero</u> con una <u>elevada mortalidad</u>, por lo que la prevención es preferible al tratamiento de la enfermedad establecida. 2. Algunas <u>condiciones cardiacas</u> <u>predisponen</u> a padecer EI. 3. La bacteriemia por organismos que forman parte de la <u>flora normal</u> y que <u>producen EI</u>, ocurre en caso de <u>procedimientos dentales</u> (<i>S. grupo viridans</i>), gastrointestinales o de aparato genitourinario (enterococos). 4. La PAEI previene la EI por <i>S. grupo viridans</i> y <i>Enterococo</i> en <u>modelos experimentales animales</u>. 5. La PAEI <u>se ha asumido</u> que es <u>efectiva en humanos</u> para prevenir la EI asociada con procedimientos dentales, gastrointestinales y genitourinarios, pero la evidencia es escasa y contradictoria. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. La EI es mucho más frecuente fruto de la <u>exposición frecuente a bacteriemias</u> aleatorias asociadas con <u>actividades cotidianas</u> que con la bacteriemia causada por procedimientos dentales, gastrointestinales y genitourinarios 2. La PAEI podría <u>prevenir un número muy escaso de casos</u> de EI en individuos que se sometan a algún procedimiento dental, genitourinario o gastrointestinal 3. <u>El riesgo</u> asociado a la PAEI <u>excede el beneficio</u> (resistencias y eventos adversos) 4. Mantener una <u>higiene oral óptima</u> podría reducir la incidencia de bacteriemia de las actividades cotidianas y es <u>más importante</u> que la PAEI en caso de procedimiento dental para reducir el riesgo de EI. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. La PAEI es eficaz en <u>disminuir la bacteriemia y ha demostrado un efecto protector frente a la EI</u> tras un procedimiento dental. 2. <u>Aumento de tendencia poblacional en EI</u>, tras la restricción de la PAEI. 3. Con la amoxicilina no se han descrito reacciones adversas fatales y sus <u>efectos secundarios</u> son <u>infrecuentes</u>. 4. <u>Riesgo de crear resistencias</u> con dosis única de antibiótico parece <u>escaso</u>
<p>Nivel de evidencia C, Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios observacionales, retrospectivos y registros.</p> <p>Ausencia de estudios prospectivos randomizados con placebo. Dificultad en su realización por la infrecuencia de la EI, la variedad de las distintas condiciones cardiacas predisponentes y del tipo de procedimiento dental.</p>		

EI: endocarditis infecciosa; PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

Un único metaanálisis sobre PAEI⁽⁴¹⁾, ha analizado los principales estudios observacionales realizados en humanos al respecto. De los 5 estudios identificados (1 retrospectivo⁷⁸ y 4 caso-control⁷⁹⁻⁸²), en el metaanálisis se incluyeron aquellos que aportaron datos en relación a los pacientes expuestos a un procedimiento dental y la

administración de PAEI, que fueron 3 estudios en total^(79,80,82). En conjunto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la administración de PAEI de los casos en comparación con los controles, con una OR de 0,59 (95% IC 0,27 a 1,3, $p=0,14$) (Figura 14).

Figura 14. Efectividad de la profilaxis antibiótica
(Tomado de Cahill et al⁴¹)



Sin embargo, en el trabajo de Van der Meer et al.⁽⁸²⁾ todos los casos y controles tenían válvula nativa y tenían indicación de PAEI definitiva o posible. Al excluir en el análisis a aquellos pacientes con indicación de PAEI posible, el resultado del metaanálisis aportaría una OR de 0,47 (95% IC 0,21 a 1,06, $p=0,07$), sugiriendo un efecto protector de la PAEI. Además, la posible falta de significación podría explicarse por el reducido tamaño muestral de los estudios primarios, los cuales además incluían a pacientes sin prótesis ni otra cardiopatía predisponente (riesgo bajo) por lo que estarían excluidos de la PAEI (Figura 14).

Horskotte et al.⁷⁸ analizaron 229 pacientes con prótesis valvular en los que se habían realizado 287 procedimientos (algunos de ellos dentales) empleando PAEI en

comparación con 304 controles que se sometieron a procedimientos invasivos sin PAEI. Ocurrieron 6 casos de EI en pacientes sometidos a procedimiento invasivo sin PAEI en comparación con ningún caso en el grupo al que se administró PAEI.

Duval et al⁽⁸³⁾, estimaron que el riesgo de EI tras un procedimiento dental sin PAEI en pacientes con prótesis valvular era 14 veces mayor en comparación con la administración de PAEI.

Por otra parte, tras la restricción en la indicación PAEI, se han publicado algunos estudios que han pretendido analizar las tendencias temporales de la EI en respuesta a esta restricción. En 2012, Duval et al.⁽⁹⁹⁾ reportaron la incidencia de EI en tres periodos de tiempo de 1 año (1991,1999 y 2008) con la intención de evaluar el impacto de la restricción en la PAEI y no observaron diferencias significativas. No obstante, esto ha podido ser tanto por el poco tiempo de seguimiento como por la influencia de las guías ESC 2004⁽¹⁰⁰⁾ donde todavía se recomendaba la PAEI.

En Reino Unido, un estudio de tendencia poblacional no demostró un aumento inicial de incidencia en EI⁽¹⁰¹⁾ tras la restricción de la PAEI en 2008, sin embargo, 4 años más tarde (misma muestra pero mayor tiempo de seguimiento), si se encontró un aumento de incidencia en EI global⁽¹⁰²⁾. Tras la restricción de la AHA, se ha visto un aumento en la incidencia de EI en Canada⁽¹⁰³⁾ (total y estreptocócica) y EI estreptocócica en Estados Unidos⁽¹⁰⁴⁾, Alemania⁽¹⁰⁵⁾ y los Países Bajos⁽¹⁰⁶⁾. Cabe mencionar que el estudio de Mackie et al.⁽¹⁰³⁾ es el que ofrece un mayor tiempo de seguimiento y observa un aumento en la EI estreptocócica también para los individuos con condiciones predisponentes de riesgo intermedio⁽¹⁰⁷⁾.

No obstante, estos estudios están limitados por alguno de los siguientes aspectos: pequeño tamaño muestral, periodo de seguimiento corto, dificultad en identificar a S.

grupo viridans y por la falta de datos sobre la prescripción de PAEI. Esto hace difícil sacar conclusiones en relación con el aumento de incidencia de EI y la restricción en la PAEI⁽¹⁰⁸⁾. Sin embargo, aunque no puede establecerse una relación de causalidad directa, el aumento en la incidencia de EI tampoco tiene una explicación alternativa. Por ello, en Julio de 2016, las guías NICE ^(109,110) han suavizado su recomendación de no dar profilaxis añadiendo “rutinariamente” (Tabla 12) y expertos en EI en el Reino Unido se han posicionado^(111,112) en favor de la aplicación de las recomendaciones de la AHA ⁽⁴⁾ y la ESC ⁽²⁰⁾ considerando que las guías NICE son demasiado restrictivas.

Tabla 12. Recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica en la endocarditis infecciosa
(Modificado de Dayer M. et al ¹⁰⁷)

Recomendaciones AHA 2007	Recomendaciones ESC 2009 y 2015	Recomendaciones NICE 2008 Versión corregida 2016
Pacientes de alto riesgo de eventos adversos derivados de la EI	Pacientes con alto riesgo de padecer EI	Pacientes con riesgo de padecer EI
<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis valvular o material protésico empleado en la reparación valvular • EI previa • Cardiopatía congénita cianótica no reparada, incluye shunt paliativo y conductos • Defecto congénito completamente reparado con material protésico o dispositivo durante los primeros 6 meses después del procedimiento (quirúrgico o percutáneo) • Cardiopatía congénita con defecto residual en el lugar o adyacente al lugar del parche protésico • Trasplante cardíaco con valvulopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • Prótesis valvular o material protésico empleado en la reparación valvular • EI previa • Cardiopatía congénita cianótica Defecto congénito completamente reparado con material protésico o dispositivo durante los primeros 6 meses después del procedimiento (quirúrgico o percutáneo) • Cardiopatía congénita con defecto residual en el lugar o adyacente al lugar del parche protésico 	<ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatía adquirida con estenosis o regurgitación • Prótesis valvular • Endocarditis infecciosa previa • Miocardiopatía hipertrófica • Cardiopatía congénita, excluyendo defecto de septo auricular aislado, defecto interventricular totalmente reparado, ductus arterioso totalmente reparado o cierre con dispositivo que se considera que está totalmente endotelizado
Procedimientos de alto riesgo en los que la profilaxis antibiótica debe aconsejarse		
Procedimiento dental que implica manipulación de la encía, región periapical del diente o de la mucosa oral Procedimientos en tracto respiratorio o piel infectada	Procedimiento dental que implica manipulación de la encía, región periapical del diente o de la mucosa oral	Rutinariamente en ninguno
Pauta de profilaxis recomendada		
Amoxicilina 2g vo, 30-60 min antes del procedimiento Alérgicos: Clindamicina 600 mg vo, 30-60 minutos antes del procedimiento	Amoxicilina 2g vo, 30-60 min antes del procedimiento Alérgicos: Clindamicina 600 mg vo, 30-60 minutos antes del procedimiento	Rutinariamente en ninguno

AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; EI Endocarditis Infecciosa

Los principales problemas potenciales de la PAEI, son el riesgo de reacciones adversas, el aumento de coste y el riesgo de promover resistencia bacteriana al antibiótico.

Thornhill et al.⁽¹¹⁴⁾, en un trabajo publicado recientemente, no han encontrado casos de muerte asociada con la amoxicilina administrada como PAEI (dosis única oral de 2g) y una tasa muy baja de reacciones adversas no fatales (22,6/millón de prescripciones). La incidencia de reacciones adversas con la clindamicina (dosis única oral de 600mg) fue baja, sin embargo fue más alta que lo previsto con 13 y 149 reacciones/millón de prescripciones, fatales y no fatales, respectivamente, similar a las relacionadas con el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. Esto demuestra el alto nivel de seguridad de la amoxicilina en individuos sin alergia y es posible que debiera considerarse otra alternativa a la clindamicina para los alérgicos a penicilina.

No hay datos sobre el riesgo inherente de crear resistencias con antibiótico, sin embargo, parece que tendría más sentido en relación con las pautas antiguas de varios días de antibiótico y no con una sola dosis de antibiótico, que es la pauta recomendada en la actualidad (Tabla 10).

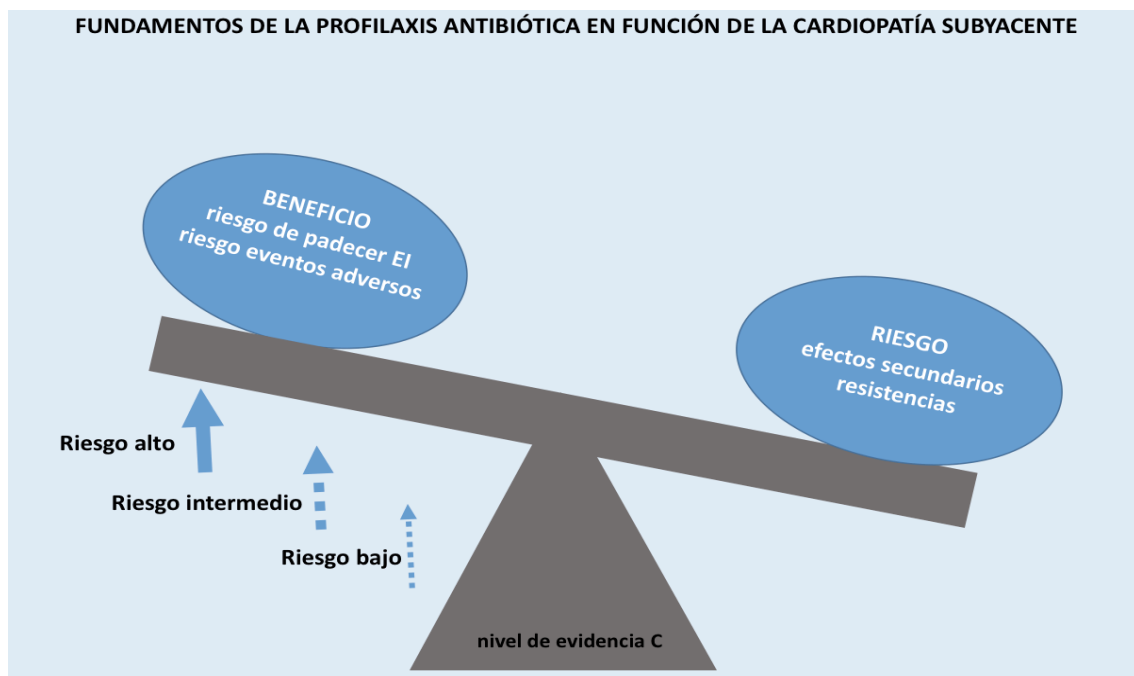
El aumento en la incidencia de EI en Reino Unido tras la restricción de las guías NICE en 2008, asumiendo que el aumento fuese debido a esta restricción, sugeriría que se necesitarían 277 prescripciones para prevenir 1 caso de EI, lo que aportaría una estimación razonable de la efectividad de la PAEI⁽¹¹⁴⁾. Por otra parte, Franklin M et al.⁽¹¹⁵⁾, han demostrado que la PAEI es coste-efectiva y coste-segura, lo cual es importante porque emplea datos contemporáneos de la eficacia y las reacciones adversas.

La mejor evidencia acerca de la eficacia de la PAEI vendría de un estudio prospectivo randomizado con placebo. Sin embargo, es poco probable que pueda darse en el

futuro. Debido a la infrecuencia de la EI, las distintas cardiopatías predisponentes y la amplia variedad de procedimientos dentales, muchos cientos de miles de individuos en riesgo de EI necesitarían ser randomizados a placebo o PAEI para tener suficiente poder estadístico como para percibir el efecto de la misma. Por otro lado, existe un asunto ético en el hecho de randomizar a los individuos en riesgo a placebo, particularmente en aquellos países donde se recomienda la PAEI ⁽¹¹³⁾.

Por todo lo mencionado, se mantiene la controversia acerca de la indicación y los beneficios de la PAEI en general y especialmente acerca de condiciones cardiacas predisponentes consideradas de riesgo intermedio como la VAB y el PVM, donde faltan datos sobre el potencial beneficio de la profilaxis en estos individuos. Por el momento, los comités restringen su uso a a los individuos de alto riesgo (Figura 15 y Tabla 12).

Figura 15. Fundamentos de la profilaxis antibiótica



La profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa (PAEI) se fundamenta en el potencial beneficio de proteger de la EI a aquellos individuos que, según su cardiopatía subyacente, estén más en riesgo de padecer EI y presenten más eventos adversos derivados de la EI, frente a los potenciales efectos secundarios derivados de la medicación y las resistencias al antibiótico.

.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Describir las características clínicas y microbiológicas de la EI en los pacientes con VAB y PVM.

2.2. OBJETIVOS CONCRETOS:

1. Comparar las características clínicas y microbiológicas de la EI en los pacientes con VAB y PVM, frente a los individuos con EI y cardiopatía considerada de alto riesgo (con indicación actual de PAEI) y frente a aquellos con cardiopatía de riesgo bajo/intermedio (sin indicación actual de PAEI).
2. Comparar la proporción de EI por *S. grupo viridans* (agente principal de la bacteriemia de origen odontogénico)⁽⁷⁾ en VAB y PVM frente a los grupos de riesgo alto y bajo/intermedio.
3. Comparar la cantidad de EI con puerta de entrada de origen odontológico en VAB y PVM frente a los grupos de riesgo alto y bajo/intermedio.
4. Comparar las complicaciones relacionadas con la EI y la necesidad de tratamiento quirúrgico de VAB y PVM frente a los grupos de riesgo alto y bajo/intermedio.

3.HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

3.HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

3.1 HIPÓTESIS CONCEPTUAL

- Los pacientes con EI y PVM y VAB, presentan unas características clínicas y microbiológicas particulares.

3.2 HIPÓTESIS OPERATIVAS

- El estudio de una cohorte amplia de pacientes con EI que incluye a PVM, VAB, pacientes de riesgo alto y bajo/intermedio nos permitirá conocer las características microbiológicas y el curso clínico de la EI y establecer comparaciones entre grupos.
- Comparar la proporción de EI con puerta de entrada de origen odontológico y EI por *S.grupo viridans* en los pacientes con PVM y VAB frente a los pacientes de riesgo bajo/intermedio, nos permitirá estimar de manera indirecta la potencial utilidad de la profilaxis de EI en pacientes con PVM y VAB.

4.MÉTODOS

4.MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo, en el que participaron 27 hospitales españoles que forman parte del registro “Colaboración Española en Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES)” (Apéndice 1). Los comités éticos de las instituciones participantes aprobaron el estudio, y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Desde enero de 2008 hasta Marzo de 2015, 3120 pacientes consecutivos con EI confirmada o posible, de acuerdo con los criterios modificados de Duke⁽²¹⁾, se incluyeron de manera prospectiva en el registro GAMES. Los equipos multidisciplinares de EI de cada centro completaron un documento estandarizado con cada uno de los episodios de EI. Este formulario incluyó datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos (Apéndice 2). Las características clínicas, microbiológicas, los eventos adversos relacionados con la endocarditis (EAEI) y la mortalidad en los pacientes con VAB y PVM se compararon frente a los grupos de pacientes con y sin indicación de PAEI.

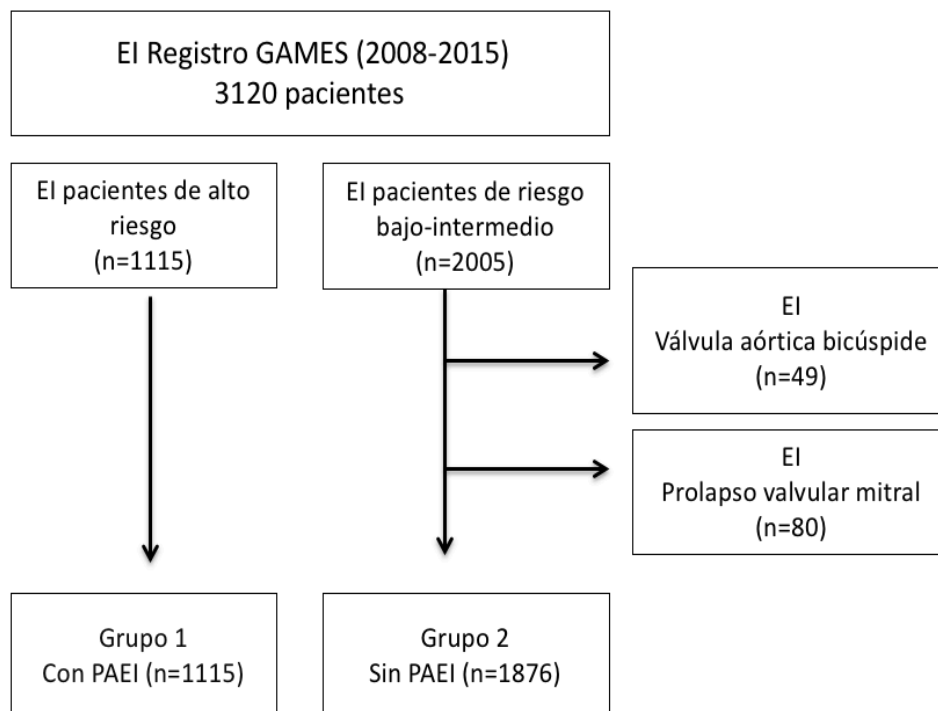
Grupos de comparación:

El grupo con indicación de PAEI (Grupo 1) se definió en base a la indicación de administrar PAEI según las recomendaciones vigentes en ese momento^(4,21). Por tanto, fue constituido por pacientes de riesgo alto para EI, esto es: pacientes con EI previa, válvula protésica, cardiopatía congénita no reparada, cardiopatía congénita reparada con defecto residual y los pacientes con cardiopatía congénita y menos de 6 meses

desde la cirugía. La EI se consideró protésica cuando ocurrió en prótesis biológica o mecánica o en válvulas nativas reconstruidas.

El grupo sin indicación de PAEI (Grupo 2) se definió en base a la ausencia de recomendación de la misma según las guías de práctica clínica vigentes en el momento de la inclusión^(4,21). Estuvo constituido por las condiciones cardíacas subyacentes consideradas de riesgo bajo e intermedio, con excepción de aquellos pacientes con PVM y VAB, que consituyeron dos grupos independientes (Figura 16). Ninguno de los pacientes del grupo de PVM y VAB se habían sometido a cirugía previa de sustitución ni reparación valvular, todos presentaban su valvulopatía natural nativa.

Figura 16. Visión general del estudio



GAMES: Grupo Español de Endocarditis Infecciosa; PAEI: profilaxis antibiótica para prevenir endocarditis Infecciosa

Definición de las principales variables de comparación para determinar el potencial beneficio de la profilaxis antibiótica:

El potencial beneficio de la PAEI en PVM y VAB lo basamos en datos indirectos, a partir de la probabilidad de padecer EI tras un procedimiento dental y la agresividad del curso clínico de la EI en estos pacientes.

La flora típica de microbioma oral la definimos como aquellos microorganismos cuyo reservorio principal fuese la orofaringe, en base a literatura previa⁽⁷⁾. El grupo *S. grupo viridans* se constituyó de acuerdo con la clasificación actual⁽¹¹⁶⁾, por tanto, excluimos del mismo a las especies *Abiotrophia sp.* y *Granullicatella sp* (que se clasificaron como flora típica de microbioma oral).

La sospecha de puerta de entrada de origen odontológico fue un ítem del formulario que se marcó a criterio del equipo de EI responsable para cada paciente. Quedaba abierta la posibilidad de complementar la información mediante texto libre, con la posibilidad de describir si se había sometido a procedimiento dental previo, la fecha del mismo y el tipo de procedimiento o algún aspecto relacionado con la salud bucodental del paciente.

En relación a la agresividad del curso clínico de la EI, comparamos el número de EAEI y la mortalidad intrahospitalaria en VAB y PVM frente a los Grupos 1 y 2.

Se definieron como EAEI la presencia de alguno de los siguientes eventos, conocidos por conferir mal pronóstico⁽²⁰⁾: IC, complicaciones neurológicas (embolia a sistema nervioso central y hemorragia intracranial), infección incontrolada (bacteriemia persistente y complicaciones intracardiacas), embolismo periférico y la indicación/realización de cirugía cardiaca. La indicación de cirugía cardiaca se realizó en consonancia con las guías de práctica clínica de EI en el momento de la inclusión⁽²¹⁾

(Tabla 6). La bacteriemia persistente se definió como fiebre y hemocultivos positivos después de 7 días de tratamiento antibiótico, de acuerdo con la definición establecida en las guías ⁽²¹⁾. Las complicaciones intracardiacas se definieron como la presencia de absceso, fístula, perforación, pseudoaneurisma y/o dehiscencia protésica, en base a las guías de práctica clínica ^(21,117) (Tabla 1).

Se definió la mortalidad intrahospitalaria como la ocurrida durante el ingreso por EI y se analizó de manera independiente a la presencia de EAEI.

Análisis estadístico

Las variables con distribución normal se expresaron como la media y la desviación estándar (DE), mientras que las variables de distribución no normal fueron descritas con la mediana y el rango intercuartílico (IQR).

El análisis univariante de comparación de datos entre dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student no pareada para las variables continuas con distribución normal o mediante la prueba de U de Mann-Whitney en el caso de variables con distribución no normal. Para las variables categóricas se utilizaron la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales. Todo el análisis estadístico fue realizado con SPSS Statistics (versión 16.0).

5.RESULTADOS

5. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido desde Enero de 2008 hasta Marzo de 2015, un total de 3120 pacientes con EI definitiva (n=2494, 79.9%) o posible (n=626, 20.1%) fueron incluidos en el estudio. De estos, 49 (1,5%) fueron pacientes con VAB, 80 (2,5%) con PVM, 1115 (36%) con indicación de PAEI (Grupo 1) y 1876 (60%) sin indicación de PAEI (Grupo 2) (Figura 16).

5.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL GRUPO VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

El Grupo de pacientes con EI y VAB comprendía 49 pacientes, con el diagnóstico de EI definitiva en el 94% y EI posible en el 6%. La mediana de edad fue de 43 años IQR (33-55) y la mayoría fueron varones (90%). Ningún paciente tenía asociada otra enfermedad del tejido conectivo. Basalmente, la válvula aórtica presentó algún grado de disfunción valvular en el 88% de pacientes (57% insuficiencia moderada/severa y 12% estenosis aórtica moderada/severa). El índice de comorbilidad fue bajo, Charlson (ajustado por edad) de 1 punto IQR (0-2) (Tabla 13).

Tabla 13. Características clínicas y demográficas basales del Grupo de EI en VAB

Variable	Válvula aórtica bicúspide (n=49)
Género (masculino), n (%)	44 (90)
Edad (años), mediana (IQR)	43 (36-55)
DM 2, n (%)	6 (12,2)
HTA, n (%)	12 (24,5)
DL, n (%)	9 (18,4)
CI, n (%)	4 (8,3)
FA, n (%)	2 (4,1)
ERC mod-grave, n (%)	1 (2)
EH mod-grave, n (%)	-
Neoplasia, n (%)	1 (2)
Inmunosupresor, n (%)	-
VIH, n (%)	3 (6,1)
ADVP, n (%)	1 (2)
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	1 (0-2)
Insuficiencia aórtica, n (%)	Moderada, 12 (24,5) Severa, 16 (32,6)
Estenosis aórtica, n (%)	Moderada, 4 (8) Severa, 2 (4)

DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; mod:moderada; EH: enfermedad hepática; VIH; virus inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas vía parenteral.

La adquisición de la EI fue comunitaria en el 90% y nosocomial en el 10% de casos. Hubo sospecha de foco bacteriémico en el 24,5% y el origen más frecuente fue el foco odontológico (14,3%). La etiología predominante fue por bacterias típicas del microbioma oral (44%), principalmente *S. grupo viridans* (38%).

En el 96% de pacientes, la afectación fue exclusivamente aórtica, en el 14% se afectó también la válvula mitral y en el 4% la localización fue mitral exclusivamente. Como consecuencia de la EI, se duplicó el número de pacientes con insuficiencia aórtica severa (69,4%), respecto a la proporción de pacientes con insuficiencia aórtica severa previo a la EI (32%).

Los EAEI estuvieron presentes en el 82% de los pacientes. Los más frecuentes fueron las complicaciones intracardiacas (53%): absceso (22,4%), perforación valvular (20%),

rotura de raíz de aorta con fístula intracardiaca (16,3%: 12,2% aortoventricular y 4,1% aortauricular) y el pseudoaneurisma (10,2%) (Tabla 14).

La cirugía cardiaca se indicó en el 77,5% de los pacientes, en el 4% de los cuales la intervención no se realizó. Se intervinieron el 73,5% de los pacientes de todo el grupo. Todos los pacientes que se intervinieron presentaron IC (100%), en el 72% de los cuales estuvo asociada a insuficiencia valvular severa. Las otras indicaciones principales fueron complicaciones intracardiacas (47%) y germen agresivo (11%).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 4,1%. Fallecieron 2 pacientes (1 hemorragia intracraneal y 1 fracaso multiorgánico) a los 18 y 30 días de ingreso, respectivamente.

Tabla 14. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo VAB

Variables	VAB (n=49)
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	33 (18-49)
Eventos adversos relacionados con la EI	
Insuficiencia cardíaca, n (%)	19 (38,8)
Complicación intracardiaca*, n (%)	26 (53,1)
Clasificación por tipo de complicación	
▪ Absceso, n (%)	11 (22,4)
▪ Fístula, n (%)	8 (16,3)
▪ Perforación, n (%),n (%)	10 (20)
▪ Seudoaneurisma	5 (10,2)
Complicaciones neurológicas, n (%)	7 (14)
Embolia SNC, n (%)	5 (10)
Embolia SNC con transformación hemorrágica, n (%)	1 (2)
Hemorragia intracranial, n (%)	1(2)
Embolismo periférico ^Ø , n (%)	9 (18,4)
Bacteriemia persistente, n (%)	3 (6,1)
Cirugía Cardíaca	
Indicación cirugía cardíaca, n (%)	38 (77,5)
▪ LogEuroscore, mediana (IQR)	4,4 (4,4-18,4)
▪ Cirugía no realizada a pesar de indicación, n (%)	2 (4)
Motivos	
○ Desestimado por alto riesgo quirúrgico	-
○ Éxito previo a intervención, n (%)	1 (2)
○ Diferida tras el alta, n (%)	1 (2)
Realización de cirugía cardíaca, n (%)	36 (73,5)
▪ Implante prótesis mecánica, n (%)	22 (61)
▪ Implante prótesis biológica, n (%)	9 (25)
▪ Reparación válvula aórtica, n (%)	3 (8,3)
▪ Recambio Ao ascendente, n (%)	2 (5,5)
▪ Cierre fístula con parche de pericardio, n (%)	8 (16,3)
▪ Drenaje absceso, n (%)	11 (22,4)
Mortalidad	
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	2 (4,1)

VAB: válvula aórtica bicúspide; EI: endocarditis infecciosa; SNC: sistema nervioso central; *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^Ø número de pacientes con algún evento embólico periférico (uno o más); LogEuroscore: Euroscore logístico

5.2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL GRUPO PROLAPSO VALVULAR MITRAL

El grupo de PVM estaba constituido por 80 pacientes, con el diagnóstico de EI definitiva en el 87% de ellos y EI posible en el 13%.

La mayoría fueron varones (71%) con una mediana de edad de 62 años IQR (44-69).

Previamente al episodio de EI, la válvula mitral presentaba algún grado de insuficiencia valvular en el 63,8% de casos: leve (8,7%), moderada (25%) y grave (30%).

Globalmente, el índice de comorbilidad fue bajo, con un índice de Charlson (ajustado

por edad) de 3 IQR (1-4). Un paciente tenía asociada Sd. de Sjögren sin conectivopatía asociada (Tabla 15) .

Tabla 15. Características basales clínicas y demográficas del Grupo PVM	
Variables	PVM (N=80)
Género (masculino), n (%)	57 (71,3)
Edad (años), mediana (IQR)	62 (44-69)
DM 2, n (%)	10 (12,5)
HTA, n (%)	29 (36,3)
DL, n (%)	12 (15)
CI, n (%)	10 (12,5)
FA, n (%)	12 (15)
ERC mod-grave, n (%)	4 (5)
EH mod-grave, n (%)	-
Neoplasia, n (%)	11 (13)
Inmunosupresor, n (%)	3 (3,8)
VIH, n (%)	3 (3,8)
ADVP, n (%)	1 (1,3)
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	3 (1-4)
Insuficiencia mitral, n (%)	Leve 7 (8,7) Moderada 20 (25) Severa 24 (30)
Estenosis mitral, n (%)	Leve 1 (1,3)

PVM: prolapso valvular mitral; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; mod:moderada; EH: enfermedad hepática; VIH; virus inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas vía parenteral

La adquisición fue comunitaria en la mayoría de casos (93%) y en el 6% fue nosocomial.

La localización fue mitral en el 86,2% de casos, en 11% fue mitral y aórtica y en el 2,5% la afectación fue exclusivamente aórtica.

Los agentes etiológicos mayoritarios fueron bacterias típicas del microbioma oral, en especial *S. grupo viridans* (52,5 y 46%, respectivamente). Se encontró sospecha de foco bacteriémico en el 35% de los casos. El más frecuente fue el odontológico (17,5%), seguido por el foco vascular (5%) y genitourinario (5%).

El 64% de los pacientes presentó insuficiencia mitral severa, que se duplicó respecto a la proporción de pacientes con insuficiencia mitral severa basal (30%).

En relación con los EAEI, las complicaciones intracardiacas fueron la complicación más frecuente, presentes en el 43,7% de los pacientes. El 39% de los pacientes presentó IC, el 22,5% embolismo periférico y el 21% eventos neurológicos graves. Se indicó cirugía cardiaca en el 61% de ellos y el 38,8% se operó. Los motivos de cirugía más frecuentes fueron: IC (100%), complicaciones intracardiacas (80%), germen agresivo (13%), y fenómenos embólicos (10%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 10% (Tabla 16).

Tabla 16. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo PVM

Variables	PVM (n=80)
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	31 (18-43)
Eventos adversos relacionados con la EI	
Insuficiencia cardiaca, n (%)	31 (38,8)
Complicación intracardiaca*, n (%)	35 (43,7)
Clasificación por tipo de complicación	
▪ Absceso, n (%)	6 (7,5)
▪ Fístula, n (%)	-
▪ Perforación, n (%)	30(37,5)
▪ Seudoaneurisma, n (%)	3 (3,7)
Complicaciones neurológicas, n (%)	17 (21,3)
▪ Embolia SNC, n (%)	10 (12,5)
▪ Embolia SNC con transformación hemorrágica, n (%)	5 (6,2)
▪ Hemorragia intracranial, n (%)	2 (2,5)
Embolismo periférico ^Ø , n (%)	18 (22,5)
Bacteriemia persistente, n(%)	2 (2,5)
Cirugía Cardiaca	
Indicación cirugía cardiaca, n(%)	49 (61,3)
LogEuroscore, mediana (IQR)	6 (4,4-20,8)
Cirugía desestimada a pesar de indicación, n (%)	18 (37)
Motivos	
○ Desestimado por alto riesgo quirúrgico	17 (95)
○ Exitus previo a intervención	-
○ Tras el alta	1 (5)
Realización de cirugía cardiaca, n(%)	31 (38,8)
Procedimientos:	
○ Implante prótesis mecánica, n (%)	19 (23,7)
○ Implante prótesis biológica, n (%)	10 (12,5)
○ Reparación, n (%)	2 (2,5)
Mortalidad	
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	8 (10)

PVM: prolapso valvular mitral, EI: endocarditis infecciosa, SNC: sistema nervioso central; *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^Ø número de pacientes con algún evento embólico periférico (uno o más).

5.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL GRUPO 1

El Grupo 1 estaba constituido por 1115 pacientes, el 79% con diagnóstico de EI definitiva y el 20% EI posible. La mediana de edad fue de 69 años IQR (58-76), el 66,8% eran varones y todos eran portadores de prótesis valvular (68% en posición aórtica, 30,5% mitral, 1% tricúspide y 1% pulmonar). El 56,7% fueron prótesis mecánicas. El 16% fue además portador de dispositivo intracardiaco.

Globalmente, la mediana del índice de comorbilidad de Charlson (ajustado por edad) fue de 4 puntos IQR (3-6). Las principales comorbilidades que pudieran favorecer el riesgo de EI y/o conferir peor pronóstico se muestran en la Tabla 17. La más frecuente fue la presencia de enfermedad renal crónica moderada-severa (2,3% en hemodiálisis).

Tabla 17. Características clínicas y demográficas basales del Grupo 1 (indicación de PAEI)

Variable	Grupo 1 (n = 1115)
Género (masculino), n (%)	743 (66,8)
Edad (años), mediana (IQR)	69 (58-76)
Cardiopatías predisponentes, n (%)	Prótesis valvular 1115 (100) Dispositivo intracardiaco 183 (16,4)
DM 2, n (%)	283 (25,4)
HTA, n (%)	642 (57,7)
DL, n (%)	432 (38,8)
CI, n (%)	350 (31,4)
FA, n (%)	430 (38,7)
ERC mod-grave, n (%)	159 (14,3)
EH mod-grave, n (%)	33 (3)
Neoplasia, n (%)	147 (13)
Inmunosupresor, n (%)	47 (4,2)
VIH, n (%)	10 (0,9)
ADVP, n (%)	13 (1,2)
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	4 (3-6)

PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; mod:moderada; EH: enfermedad hepática; VIH: virus inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas vía parenteral

La EI fue adquirida en la comunidad en el 62,2% y nosocomial en el 37,8%. La localización fue aórtica en la mayoría (62%), seguida por la afectación mitral (39%), tricúspide (3%) y pulmonar (2%). La etiología más común fue la estafilocócica (42%). El 25,7% de los casos de estuvieron causados por estafilococos coagulasa negativos (ECN)

y el 14,8% por *S. aureus*. Las otras etiologías principales fueron: *Enterococo faecalis* (15,8%), estreptococos no orales (11,7%,) y *S. grupo viridans* (11,5%).

Existió sospecha de foco bacteriémico en el 43,6% de casos y en un 27% se realizaron procedimientos invasivos como posible puerta de entrada. El foco mayoritario reportado fue el vascular (17%), seguido por el origen gastrointestinal (6,4%) y odontológico (5.6%).

El 74% de los pacientes presentó EAEI (Tabla 18). Los más frecuentes fueron las complicaciones intracardiacas, presentes en el 41% de los pacientes, la IC (40%) y los eventos embólicos (31,5%). El 64% de los pacientes presentó indicación quirúrgica, de los cuales se desestimó la cirugía en un 33%, principalmente por alto riesgo quirúrgico (83%). El 43% de los pacientes se sometió a cirugía cardiaca. La mortalidad intrahospitalaria de todo el Grupo 1 fue del 28%.

Tabla 18. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo 1 (indicación PAEI)

Variables	Grupo 1 (n=1115)
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	39 (20-54)
Eventos adversos relacionados con EI	
Insuficiencia cardíaca, n (%)	425 (38,3)
Complicación intracardiaca*, n (%)	464 (41)
Clasificación por tipo de complicación:	
▪ Absceso, n (%)	278(24,9)
▪ Fístula, n (%)	49 (4,3)
▪ Perforación, n (%)	44 (3,9)
▪ Seudoaneurisma, n (%)	85 (7,6)
▪ Dehiscencia protésica, n (%)	230(20,4)
Complicaciones neurológicas, n(%)	233 (21)
▪ Embolia a SNC, n (%)	160 (14)
▪ Embolia a SNC con transformación hemorrágica, n (%)	40 (3,5)
▪ Hemorragia intracranial, n (%)	33 (2,9)
Embolismo periférico ^Ø , n (%)	191 (17)
Bacteriemia persistente, n (%)	124 (11,2)
Cirugía Cardíaca	
Indicación cirugía cardíaca, n (%)	713 (64,3)
LogEuroscore, mediana (IQR)	31,8 (14,9-56,4)
Cirugía cardíaca desestimada a pesar de indicación, n (%)	242 (33)
Motivos	
○ Alto riesgo quirúrgico, n (%)	201 (83)
○ Éxito previo a intervención, n (%)	34 (14)
○ Diferida tras el alta, n (%)	7 (2,8)
Realización de cirugía cardíaca, n (%)	471 (42)
Procedimientos:	
▪ Implante prótesis mecánica, n (%)	277 (58)
▪ Implante prótesis biológica, n (%)	159 (34)
▪ Extracción de dispositivo intracardiaco, n (%)	44 (9,3)
▪ Reparación valvular, n (%)	43 (9)
▪ Recambio Ao ascendente, n (%)	37 (7,8)
Mortalidad	
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	316 (28,3)

PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa; EI: endocarditis infecciosa; SNC: sistema nervioso central; *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^Ønúmero de pacientes con algún evento embólico periférico (uno o más); LogEuroscore: Euroscore logístico

5.4. ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL GRUPO 2

El Grupo 2 estaba formado por 1876 pacientes, el 80% con diagnóstico de EI definitiva y el 20% con el diagnóstico de EI posible. La mediana de edad fue de 69 años IQR (57-77) y el 67,5% fueron varones.

Estuvieron presentes las siguientes condiciones cardíacas predisponentes, actualmente excluidas de la PAEI: dispositivo intracardiaco (18%), valvulopatía reumática (4,8%), miocardiopatía hipertrófica (1,6%) y trasplante cardíaco (0,2%). Globalmente el índice de comorbilidad de Charlson (ajustado por edad) fue de 5 puntos IQR (3-7) (Tabla 19).

Tabla 19. Características clínicas y demográficas basales en el Grupo 2 (sin indicación de PAEI)

Variables	Grupo 2 (n=1876)
Género (masculino), n (%)	1264 (67,5)
Edad (años), mediana (IQR)	69 (57-77)
Otras cardiopatías predisponentes, n (%)	Reumática, 90 (4,8) Miocardiopatía hipertrófica, 26 (1,3) Dispositivo intracardiaco, 352 (18) Trasplante cardíaco, 4 (0,2)
DM 2, n (%)	560 (29,9)
HTA, n (%)	1048 (56)
DL, n (%)	611 (32,7)
CI, n (%)	404 (21,6)
FA, n (%)	352 (18,8)
ERC mod-grave, n (%)	326 (17,4)
EH mod-grave, n (%)	99 (5,2)
Neoplasia, n (%)	320 (17)
Inmunosupresor, n (%)	142 (7,6)
VIH, n (%)	40 (2,1)
ADVP, n (%)	57 (3)
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	5 (3-7)

PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; EH: enfermedad hepática; mod: moderada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas de uso parenteral

La EI fue de adquisición comunitaria en el 71% de casos y en el 29% nosocomial. La localización fue mitral (43%), aórtica (43%), tricúspide (7%) y pulmonar (1%).

S. aureus fue el agente etiológico principal (27,3%). El resto de casos de EI estuvieron causados por estreptococos no orales (14%), ECN (13,5%) y *S. grupo viridans* (13,3%).

Existió sospecha de foco bacteriémico en el 51% de casos. En un 27% de casos se realizaron procedimientos invasivos como posible puerta de entrada. El foco predominante fue el vascular (20%), seguido por el foco cutáneo (8,4%), gastrointestinal (7%), genitourinario (6%) y odontológico (5,5%).

Los EAEI más frecuentes fueron: IC (41%), eventos embólicos (35%) y complicaciones intracardiacas (24,5%). En el 65% del Grupo 2 se indicó cirugía cardiaca, en el 28% de los cuales se desestimó, principalmente por alto riesgo quirúrgico (90%). Se operaron el 46% de los pacientes. La mortalidad intrahospitalaria global fue del 26% (Tabla 20).

El Grupo 2 presentó, en comparación con el Grupo 1, menor proporción de complicaciones intracardiacas (24,5% vs 43,4%, respectivamente, $p<0,01$). En el resto de EAEI no se encontraron diferencias.

En relación con la mortalidad intrahospitalaria, tampoco encontramos diferencias significativas frente al Grupo 1 (26,6 vs 28%, $p=ns$).

Tabla 20. Eventos adversos relacionados con la EI en el Grupo 2 (sin indicación de PAEI)

Variables	Grupo 2 (n=1876)
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	36 (22-52)
Eventos adversos relacionados con EI	
Insuficiencia cardiaca, n (%)	774 (41,4)
Complicación intracardiaca*, n (%)	460 (24,5)
Clasificación por tipo de complicación	
▪ Absceso, n (%)	162 (8,6)
▪ Fístula, n (%)	20 (1)
▪ Perforación, n (%)	312 (16,6)
▪ Seudoaneurisma, n (%)	67 (3,5)
Complicaciones neurológicas, n (%)	351 (18,7)
▪ Embolia a SNC, n (%)	269 (14,3)
▪ Embolia a SNC con transformación hemorrágica, n (%)	50 (2,6)
▪ Hemorragia intracranial, n (%)	32 (1,7)
Embolismo periférico ^ø , n (%)	443 (23,1)
Bacteriemia persistente, n (%)	228 (12,2)
Cirugía cardiaca	
Indicación cirugía cardiaca, n (%)	1217 (65,3)
LogEuroscore, mediana (IQR)	16,9 (7,1-36,6)
Cirugía cardiaca desestimada a pesar de indicación, n(%)	349 (28)
Motivos	
○ Alto riesgo quirúrgico, n (%)	315 (90)
○ Éxito previo a intervención, n (%)	27 (7,7)
○ Diferida tras el alta, n (%)	7 (2)
Realización de cirugía cardiaca, n (%)	868 (46,3)
Procedimiento	
▪ Implante prótesis mecánica, n (%)	409 (47)
▪ Implante prótesis biológica, n (%)	246 (28)
▪ Extracción de dispositivo intracardiaco, n (%)	225(26)
▪ Reparación, n (%)	40 (4,6)
▪ Recambio Ao ascendente, n (%)	19 (2,2)
Mortalidad	
Mortalidad intrahospitalaria, n(%)	499 (26,6)

PAEI: profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa; EI: endocarditis infecciosa; SNC: sistema nervioso central; Ao: aorta;
 *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^ønúmero de pacientes con algún evento embólico
 periférico (uno o más), LogEuroscore: Euroscore logístico

5.5. HALLAZGOS EN EL GRUPO VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE EN COMPARACIÓN CON LOS GRUPOS 1 Y 2

Los pacientes con VAB fueron más jóvenes y con menor comorbilidad que el Grupo 1 [43 años IQR (36-55) vs 69 años IQR (58-76), respectivamente, $p<0,01$ y Charlson 1 IQR (0-2) vs 4 IQR (3-6), respectivamente, $p<0,01$] y el Grupo 2 [43 años IQR (36-55) vs 69 años IQR (57-77), respectivamente, $p<0,01$ y Charlson 1 IQR (0-2) vs 5 IQR (3-7), respectivamente, $p<0,01$] (Tabla 21).

Tabla 21. Características basales, clínicas y demográficas del Grupo VAB en comparación con el Grupo 1 (indicación PAEI) y Grupo 2 (sin indicación de PAEI)

Variables	VAB (n=49)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	VAB vs Grupo 1 p valor	BAV vs Grupo 2 p valor
Género (masculino), n (%)	44 (90)	743 (66,8)	1264 (67,5)	<0,01	<0,01
Edad (años), mediana (IQR)	43 (36-55)	69 (58-76)	69 (57-77)	<0,01	<0,01
DM 2, n (%)	6 (12,2)	283 (25,4)	560 (29,9)	0,03	0,02
HTA, n (%)	12 (24,5)	642 (57,7)	1048 (56)	<0,01	<0,01
DL, n (%)	9 (18,4)	432 (38,8)	611 (32,7)	<0,01	0,06
CI, n (%)	4 (8,3)	350 (31,4)	404 (21,6)	<0,01	0,08
FA, n (%)	2 (4,1)	430 (38,7)	352 (18,8)	<0,01	0,02
ERC mod-grave, n (%)	1 (2)	159 (14,3)	326 (17,4)	<0,01	<0,01
EH mod-grave, n (%)	-	33 (3)	99 (5,2)	<0,01	0,01
Neoplasia, n (%)	1 (2)	147 (13)	320 (17)	<0,01	0,01
Trasplante, n (%)	-	9 (0,8)	46 (2,4)	0,7	0,49
Inmunosupresor, n (%)	-	47 (4,2)	142 (7,6)	0,11	0,10
VIH, n (%)	3 (6,1)	10 (0,9)	40 (2,1)	0,07	0,17
ADVP, n (%)	1 (2)	13 (1,2)	57 (3)	0,5	0,60
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	1 (0-2)	4 (3-6)	5 (3-7)	<0,01	0,01
Insuficiencia aórtica, n (%)	Moderada, 12 (24,5) Severa, 16 (32,6)	Moderada, 75 (6.7) Severa, 73 (6.5)	Moderada, 106 (5,6) Severa, 117 (6,2)	<0,01 <0,01	<0,01 <0,01
Estenosis aórtica, n (%)	Moderada, 4 (8) Severa, 2 (4)	Moderada, 34 (3) Severa, 45 (4)	Moderada, 77 (4,1) Severa, 78 (4,1)	0,11 0,72	0,29 0,73
Otras cardiopatías predisponentes, n (%)	-	Prótesis valvular 1115 (100) Dispositivo intracardiaco 183 (16,4)	Reumática 90 (4,8) MCH 26 (1,3) Dispositivo intracardiaco 352 (18) Trasplante cardiaco 4 (0,2)	-	-

PAEI: profilaxis antibiótica endocarditis infecciosa; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; mod:moderada; EH: enfermedad hepática; VIH: virus inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas vía parenteral, MCH: miocardiopatía hipertrófica

Las bacterias típicas del microbioma oral y, en particular, los *S.grupo viridans* fueron los agentes etiológicos más frecuentes en VAB (44 y 38%, respectivamente), en comparación con el Grupo 1 (13 y 11,5%, respectivamente) y el Grupo 2 (14 y 13,3%, respectivamente), todas $p<0,01$ respecto a VAB. La puerta de entrada mayoritaria en VAB fue la odontológica (14,3%), en comparación con el Grupo 1 (5,6%) y el Grupo 2 (5,2%), ambas $p<0,01$ respecto a VAB (Tabla 22).

Encontramos una proporción significativamente mayor de EI nosocomial en el Grupo 1 (37,8%) y el Grupo 2 (29%) con respecto a VAB (8,3%), ambas $p<0,01$. Esto potencialmente podría influir en los resultados microbiológicos globales, justificando el predominio de EI estafilocócica en los grupos 1 y 2, puesto que en la EI nosocomial el foco mayoritario fue vascular y la etiología mayoritaria fue estafilocócica.

Realizamos un subanálisis para confirmar que en la EI extrahospitalaria se mantenía la mayoría significativa de *S. grupo viridans* y el foco odontológico en VAB en comparación con los Grupos 1 y 2. En la EI extrahospitalaria, la EI por microorganismos típicos de microbioma oral y, en particular, por *S. grupo viridans* seguía predominando en VAB (49,9% y 43%, respectivamente) en comparación con el Grupo 1 (21 y 18%, respectivamente) y el Grupo 2 (20 y 18%, respectivamente), todas $p<0,01$ respecto a VAB. La puerta de entrada mayoritaria en VAB era la odontológica (16%) en comparación con el Grupo 1 (9%) y el Grupo 2 (7,6%), $p=0,26$ y $p=0,03$, respectivamente (Tabla 23).

En relación con los EAEL, el grupo VAB presentó más complicaciones intracardíacas que el Grupo 2 (53% vs 24,5%, respectivamente, $p<0,01$) y mayor indicación quirúrgica y realización de cirugía cardíaca que el Grupo 1 (77,5 vs 64,3% y 73,5 vs 42,2%,

respectivamente, ambas $p < 0,01$) y el Grupo 2 (77,5 vs 65% y 73,5 vs 43%, respectivamente, ambas $p < 0,01$). La mortalidad fue significativamente menor en VAB (4,1%) en comparación con el Grupo 1 (28,3%) y el Grupo 2 (26,6%), ambos $p < 0,01$ respecto a VAB (Tabla 24).

Tabla 22. Características microbiológicas del Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2

	VAB (n=49)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	VAB vs Grupo 1 p valor	BAV vs Grupo 2 p valor
El nosocomial, n (%)	4 (8,3)	400 (37,8)	524 (29)	<0,01	<0,01
Puerta de entrada, n (%)	Total 12 (24,5)	Total 486 (43,6)	Total 957 (51)	<0,01	<0,01
• Odontológico, n (%)	7 (14,3)	63 (5,6)	98 (5,2)	<0,01	<0,01
• Vascular, n (%)	3 (6,1)	190 (17)	379 (20)	<0,01	<0,01
• Gastrointestinal, n (%)	-	71 (6,4)	132 (7)	<0,01	0,05
• Cutáneo, n (%)	1(2)	47 (4,2)	157 (8,4)	0,70	0,10
• Genitourinario, n (%)	-	39 (3,5)	115 (6,1)	0,18	0,07
• Respiratorio, n (%)	-	8 (0,7)	27 (1,4)	0,55	0,32
Microbiología :					
Flora microbioma oral, n (%)	22 (44)	147 (13)	272 (14)	<0,01	<0,01
<i>S. grupo viridans</i> , n (%)	19 (38)	128 (11,5)	249 (13,3)	<0,01	<0,01
<i>Granulicatella sp.</i> , n (%)	1 (2)	2 (0,2)	4 (0,2)	0,28	0,28
<i>Abiotrophia sp.</i> , n (%)	-	-	1 (0,05)	-	-
<i>Gemella sp.</i> , n (%)	1 (2)	4 (0,4)	6 (0,3)	0,51	0,43
HACEK, n (%)	1 (2)	13 (1,1)	12 (0,6)	0,67	0,91
Estreptococo no oral					
Estreptococo nasofaringe, n (%)	2 (4,1)	6 (0,5)	23 (1,2)	<0,01	0,08
<i>S. gallolyticus</i> , n (%)	1 (2)	72 (6,5)	118 (6,3)	0,21	0,21
<i>S. agalactiae</i> , n (%)	1 (2)	15 (1,3)	46 (2,5)	<0,01	0,85
Estafilococo					
<i>S. aureus</i> , n (%)	5 (10,2)	165 (14,8)	510 (27,2)	0,31	<0,01
MARSA, n (%)	-	34 (3)	74 (3,9)	0,41	0,29
ECN, n (%)	3 (6,1)	285 (25,6)	255 (13,6)	<0,01	0,13
<i>Enterococo faecalis</i> , n (%)	1 (2)	166 (14,9)	219 (11,7)	0,02	0,03
Bacilos gram-negativo no HACEK, n (%)	1 (4,1)	30 (2,6)	66 (3,5)	0,93	0,97
Etiología desconocida, n (%)	5 (10,2)	105 (9,4)	168 (9)	0,94	0,96
Polimicrobiana, n (%)	1 (2)	17 (1,5)	43 (2,3)	0,77	0,91

VAB: válvula aórtica bicúspide; *S. grupo viridans*: estreptococo grupo *viridans*; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K. denitrificans*,
MARSA: *s. aureus meticilin resistente*; ECN: *estafilococo coagulasa negativos*

Tabla 23. Características microbiológicas de la EI extrahospitalaria del Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2

Variables	VAB (n=49)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	VAB vs Grupo 1, p valor	VAB vs Grupo 2, p valor
EI extrahospitalaria, n (%)	44 (90)	665 (60)	1282 (68)		
Puerta de entrada, n (%)	Total 8	Total 227	Total 546		
1. Odontológico, n (%)	(18)	(34)	(42)	0,26	0,03
2. Vascular, n (%)	7 (16)	63 (9)	98 (7,6)	0,08	0,04
3. Gastrointestinal, n (%)	-	43 (6,5)	130 (10)	0,04	0,02
4. Cutáneo, n (%)	-	54 (8,1)	89 (6,9)	0,23	0,07
5. Genitourinario, n (%)	-	21 (3,2)	102 (8)	0,25	0,13
6. Respiratorio, n (%)	-	19 (2,9)	63 (4,9)	0,52	0,45
7. Otros, n (%)	-	6 (0,9)	16 (1,2)	0,28	0,30
	1 (2,3)	22 (3,3)	49 (3,8)		
Microbiología					
<u>Flora típica microbioma oral</u> , n (%)	22 (49,9)	143 (21)	258 (20)	<0,01	<0,01
<i>S. grupo viridans</i> , n (%)	19 (43)	124 (18)	235 (18)	<0,01	<0,01
<i>Granulicatella sp.</i> , n (%)	1 (2,3)	2 (0,2)	4 (0,3)	0,28	0,28
<i>Abiotrophia sp.</i> , n (%)	-	-	1 (0,06)	-	-
<i>Gemella sp.</i> , n (%)	1(2,3)	4 (0,6)	6 (0,4)	0,51	0,43
<i>HACEK</i> , n (%)	1 (2,3)	13 (1,9)	12 (0,9)	0,67	0,91
Estreptococo no oral					
Estreptococos nasofaringe*, n (%)	2 (4,5)	8 (1,2)	26 (2)	0,24	0,54
<i>S. gallolyticus</i> , n (%)	1 (2,3)	63 (9,5)	110 (8,6)	0,21	0,08
<i>S. agalactiae</i> , n (%)	1 (2,3)	13 (1,9)	38 (2,9)	0,01	0,21
Estafilococo					
<i>S. aureus</i> , n (%)	3 (6,8)	97 (14,6)	292 (22,8)	0,31	0,85
MARSA, n (%)	-	34 (3)	74 (3,9)	0,24	0,19
ECN, n (%)	2 (4,5)	103 (15,5)	138 (10,8)	<0,01	0,29
<i>Enterococo faecalis</i> , n (%)	-	95 (14,3)	167 (13)	0,02	0,13
Etiología desconocida, n (%)	5 (11,4)	61 (9,2)	114 (9)	0,93	0,03
Polimicrobiano, n (%)	1 (2)	7 (1)	21 (1,6)	0,94	0,97

VAB: válvula aórtica bicúspide; *S. grupo viridans*: estreptococo grupo *viridans*; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*, MARSA: *s.aureus meticolin resistente*; ECN: *estafilococo coagulasa negativo*

Tabla 24. Eventos adversos relacionados con la EI del Grupo VAB en comparación con los Grupos 1 y 2

Variables	VAB (n=49)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	VAB vs Grupo 1, p valor	VAB vs Grupo 2, p valor
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	33 (18-49)	39 (20-54)	36 (22-52)	0,2	0,18
Eventos adversos relacionados con la EI					
Insuficiencia cardíaca, n (%)	19 (38,8)	425 (40,5)	774 (41,4)	0,8	0,76
Complicación intracardiaca*, n (%)	26 (53,1)	464 (41)	460 (24,5)	0,15	<0,01
Complicaciones neurológicas, n (%)	7 (14)	233 (21)	351 (18,7)	0,63	0,72
▪ Embolia SNC, n (%)	5(10)	160 (14)	269 (14,3)	0,62	0,71
▪ Embolia SNC con transformación hemorrágica, n (%)	1(2)	40 (3,5)	50 (2,6)	0,65	0,67
▪ Hemorragia intracranial, n (%)	1(2)	33 (2,9)	32 (1,7)	0,72	0,68
Embolismo periférico ^Ø , n (%)	9 (18,4)	191 (17)	443 (23,1)	0,65	0,51
Bacteriemia persistente, n(%)	3 (6,1)	124 (11,2)	228 (12,2)	0,29	0,24
Cirugía cardíaca					
Indicación cirugía cardíaca, n (%)	38 (80,9)	713 (64,3)	1217 (65)	0,03	0,05
▪ LogEuroscore, mediana (IQR)	4,4 (4,4-18,4)	31,8 (14,9-56,4)	16,9 (7,1-36,6)	<0,01	<0,01
▪ Cirugía desestimada a pesar de indicación, n (%)	2 (4)	242 (33)	349 (28)	<0,01	<0,01
Realización de cirugía cardíaca, n (%)	36 (73,5)	471 (42,2)	868 (46,3)	<0,01	<0,01
Mortalidad					
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	2 (4,1)	316 (28,3)	499 (26,6)	<0,01	<0,01

VAB: válvula aórtica bicúspide, IQR: rango intercuartilico, SNC: sistema nervioso central; *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^Ø número de pacientes con algún evento embólico periférico (uno o más); LogEuroscore: Euroscore *logístico*

5.6. HALLAZGOS EN EL GRUPO PROLAPSO VALVULAR MITRAL EN COMPARACIÓN CON LOS GRUPOS 1 Y 2

Los pacientes con PVM fueron más jóvenes y con menor comorbilidad que el Grupo 1 [62 años IQR (44-69) vs 69 años IQR (58-76), respectivamente, $p<0,01$ y Charlson 3 IQR (1-4) vs 4 IQR (3-6), respectivamente, $p<0,01$] y el Grupo 2 [62 años IQR (44-69) vs 69 años IQR (57-77), respectivamente, $p<0,01$ y Charlson 3 IQR (1-4) vs 5 IQR (3-7), respectivamente, $p<0,01$] (Tabla 25).

Tabla 25. Características basales, clínicas y demográficas del Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2

Variable	PVM (N=80)	Grupo 1 (N =1115)	Grupo 2 (N=1876)	PVM vs Grupo 1, p valor	PVM vs Grupo 2, p valor
Género (masculino), n (%)	57 (71,3)	743 (66,8)	1264 (67,5)	<0,01	<0,01
Edad (años), mediana (IQR)	62 (44-69)	69 (58-76)	69 (57-77)	<0,01	<0,01
DM 2, n (%)	10 (12,5)	283 (25,4)	560 (29,9)	0,03	0,02
HTA, n (%)	29 (36,3)	642 (57,7)	1048 (56)	<0,01	<0,01
DL, n (%)	12 (15)	432 (38,8)	611 (32,7)	0,01	0,06
CI, n (%)	10 (12,5)	350 (31,4)	404 (21,6)	<0,01	0,08
FA, n (%)	12 (15)	430 (38,7)	352 (18,8)	<0,01	0,02
ERC mod-grave, n (%)	4 (5)	159 (14,3)	326 (17,4)	<0,01	<0,01
EH mod-grave, n (%)	-	33 (3)	99 (5,2)	<0,01	<0,01
Neoplasia, n (%)	11 (13)	147 (13)	320 (17)	<0,01	<0,01
Inmunosupresor, n (%)	3 (3,8)	47 (4,2)	142 (7,6)	0,11	0,3
VIH, n (%)	3 (3,8)	10 (0,9)	40 (2,1)	0,07	0,6
ADVP, n (%)	1 (1,3)	13 (1,2)	57 (3)	0,5	0,6
Índice de Charlson (ajustado por edad), mediana (IQR)	3 (1-4)	4 (3-6)	5(3-7)	<0,01	<0,01
Insuficiencia mitral, n (%)	Leve, 7 (8,7)	Moderada, 75 (6,7)	Moderada, 106 (5,6)	<0,01	<0,01
	Moderada, 20 (25)	Severa, 73 (6,5)	Severa, 117 (6,2)	<0,01	<0,01
	Severa, 24 (30)				
Estenosis mitral, n (%)	Leve 1 (1,3)	Moderada, 34 (3)	Moderada, 77 (4,1)	0,11	0,29
		Severa, 45 (4)	Severa, 78 (4,1)	0,72	0,73
Otras cardiopatías predisponentes, n(%)	-	Prótesis valvular, 1115 (100) Dispositivo intracardiaco, 183 (16,4)	Reumática 90 (4,8) MCH 26 (1,3) Dispositivo intracardiaco 352(18) Trasplante cardiaco 4 (0,2)	-	-

PAEI: profilaxis antibiótica endocarditis infecciosa; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; mod:moderada; EH: enfermedad hepática; VIH; virus inmunodeficiencia humana; ADVP: adicto a drogas vía parenteral, MCH: miocardiopatía hipertrófica

En el Grupo PVM, la etiología de la EI fue mayoritariamente por bacterias del microbioma oral y *S. grupo viridans* (52,5 y 46%, respectivamente) en comparación con el Grupo 1 (13 y 11,5%, respectivamente, $p<0,01$) y el Grupo 2 (14 y 13,3%, respectivamente, $p<0,01$). En el Grupo PVM, el principal foco de sospecha de EI fue el odontológico (17,5%) a diferencia del Grupo 1 (5,6%) y el Grupo 2 (5,2%), ambos $p<0,01$ respecto a PVM (Tabla 26).

Igual que en el Grupo VAB, la EI de origen nosocomial fue menor en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2 (6,2% vs 37,8% y 29%, respectivamente, ambos $p<0,01$). En la EI extrahospitalaria, la flora típica del microbioma oral, en particular *S. grupo viridans* fue significativamente mayor en el Grupo PVM (55,8 y 49,3%, respectivamente) en comparación con el Grupo 1 (21 y 18%, respectivamente, ambos $p<0,01$) y el Grupo 2 (20 y 18%, respectivamente, ambos $p<0,01$) (Tabla 27).

En relación con los EAEI, el Grupo PVM presentó más complicaciones intracardiacas que el Grupo 2 (43,7 vs 24,5%, $p<0,01$) y la misma proporción de EAEI que el Grupo 1.

El grupo PVM presentó menor mortalidad que los Grupos 1 y 2 (10% vs 28% y 10% vs 26,6%, respectivamente, ambos $p<0,01$) (Tabla 28).

En la Figura 17 se muestra las principales diferencias en relación con la microbiología y los EAEI en VAB y PVM en comparación con los Grupos 1 y 2.

Tabla 26. Características microbiológicas de la EI en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2

Características microbiológicas	PVM (n=80)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	PVM vs Grupo 1, p valor	PVM vs Grupo 2, p valor
EI nosocomial, n (%)	5 (6,2)	400 (37,8)	524 (29)	<0,01	<0,01
Puerta de entrada, n (%)	Total 28 (35)	Total 486 (43,6)	Total 957 (51)	<0,01	<0,01
1. Odontológico, n (%)	14 (17,5)	63 (5,6)	98 (5,2)	<0,01	<0,01
2. Vascular, n (%)	3 (6,1)	190 (17)	379 (20)	<0,01	<0,01
3. Gastrointestinal, n (%)	3 (3,8)	71 (6,4)	132 (7)	0,60	0,45
4. Cutáneo, n (%)	2 (2,5)	47 (4,2)	157 (8,4)	0,45	0,05
5. Genitourinario, n (%)	4 (5)	39 (3,5)	115 (6,1)	0,48	0,67
6. Respiratorio, n (%)	1(1,3)	8 (0,7)	27 (1,4)	0,59	0,86
Microbiología					
<u>Flora microbioma oral</u> , n (%)	42 (52,5)	147 (13)	272 (14)	<0,01	<0,01
S. grupo <i>viridans</i> , n (%)	37 (46)	128 (11,5)	249 (13,3)	<0,01	<0,01
<i>Granulicatella</i> sp., n (%)	1 (1,2)	2 (0,2)	4 (0,2)	<0,01	<0,01
<i>Abiotrophia</i> sp., n (%)	2 (2,5)	-	1 (0,05)	0,28	0,28
<i>Gemella</i> sp., n (%)	-	4 (0,4)	6 (0,3)	-	-
HACEK, n (%)	2 (2,5)	13 (1,1)	12 (0,6)	0,51	0,43
Estreptococo no oral					
Estreptococo nasofaringe*, n (%)	1 (1,3)	6 (0,5)	23(1,2)	<0,01	0,08
<i>S. gallolyticus</i> , n (%)	7 (8,8)	72(6,5)	118 (6,3)	0,21	0,21
<i>S. agalactiae</i> , n (%)	2 (2,5)	15 (1,3)	46 (2,5)	0,01	0,85
Estafilococo					
<i>S. aureus</i> , n (%)	12 (15)	165 (14,8)	510 (27,2)	0,31	<0,01
MARSA, n (%)	-	34 (3)	74 (3,9)	0,41	0,29
ECN, n (%)	4 (1,5)	285 (25,6)	255 (13,6)	<0,01	0,13
Enterococo <i>faecalis</i> , n (%)	6 (7,5)	166 (14,9)	219 (11,7)	0,02	0,03
Bacilos gram-negativo no HACEK, n (%)	-	30 (2,6)	66 (3,5)	0,93	0,97
Etiología desconocida, n (%)	5 (6,2)	105 (9,4)	168 (9)	0,94	0,96
Polimicrobiana, n (%)	-	17 (1,5)	43 (2,3)	0,77	0,91

PVM: prolapso valvular mitral; S. grupo viridans: estreptococo grupo viridans; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*, MARSA: *s.aureus* metiliclin resistente, ECN: estafilococo coagulasa negativos

Tabla 27. Características microbiológicas de la EI extrahospitalaria en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2

Características microbiológicas EI extrahospitalaria en PVM vs grupo 1 y 2	PVM (n=80)	Grupo 1, (n=1115)	Grupo 2, (n=1876)	PVM vs Grupo 1, p valor	PVM vs Grupo 2, p valor
El extrahospitalaria, n(%)	75 (93)	665 (60)	1282 (68)	<0,01	<0,01
Puerta de entrada, n (%)	Total 25 (33)	Total 227 (34)	Total 546 (42)		
1. Odontológico, n (%)	14 (18,7)	63 (9)	98 (7,6)	<0,01	<0,01
2. Vascular, n (%)	1 (1,3)	43 (6,5)	130 (10)	0,07	0,01
3. Gastrointestinal, n (%)	3 (4)	54 (8)	89 (6,9)	0,20	0,32
4. Cutáneo, n (%)	1 (1,3)	21 (3,2)	102 (8)	0,20	0,03
5. Genitourinario, n (%)	3 (4)	19 (2,9)	63 (4,9)	0,58	0,72
6. Respiratorio, n (%)	-	6 (0,9)	16 (1,2)	0,40	0,33
Microbiología:					
<u>Flora microbioma oral</u> , n (%)	22 (55,8)	143 (21)	258 (20)	<0,01	<0,01
<i>S. grupo viridans</i> , n (%)	37 (49,3)	124 (18)	235 (18)	<0,01	<0,01
<i>Granulicatella sp.</i> , n (%)	1 (1,3)	2 (0,2)	4 (0,3)	0,28	0,28
<i>Abiotrophia sp.</i> , n (%)	2 (2,6)	-	1 (0,06)	-	-
<i>Gemella sp.</i> , n (%)	-	4 (0,6)	6 (0,4)	0,51	0,43
HACEK, n (%)	2 (2,6)	13 (1,9)	12 (0,9)	0,98	0,39
Estreptococos no orales					
Estreptococo nasofaringe*, n (%)	1 (1,3)	8 (1,2)	26 (2)	0,92	0,64
<i>S. gallolyticus</i> , n (%)	7(9,3)	63 (9,5)	110 (8,6)	0,96	0,82
<i>S. agalactiae</i> , n (%)	1(2,3)	13 (1,9)	38 (2,9)	0,75	0,88
Estafilococos					
<i>S. aureus</i> , n (%)	11 (14,7)	97 (14,6)	292 (22,8)	0,98	0,10
MARSA, n (%)	-	34 (3)	74(3,9)	0,08	0,06
ECN, n (%)	2 (2,7)	103 (15,5)	138 (10,8)	<0,01	0,02
Enterococo <i>faecalis</i> , n (%)	8 (10,7)	95 (14,3)	167 (13)	0,39	0,55
Etiología desconocida, n (%)	3 (4)	61 (9,2)	114 (9)	0,13	0,14
Polimicrobiana, n (%)	-	7 (1)	21 (1,6)	0,37	0,26

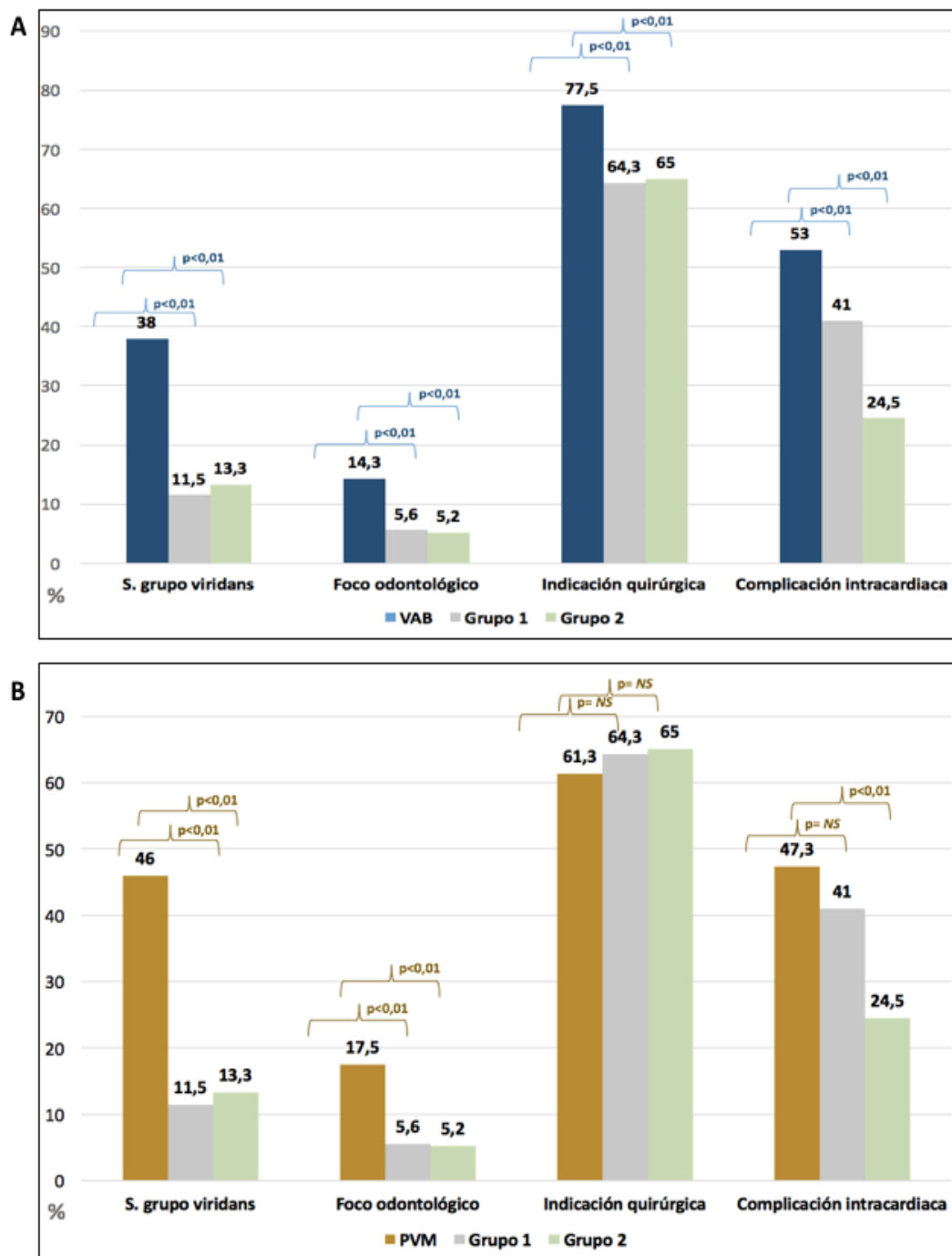
PVM: prolapso valvular mitral; S. grupo viridans: estreptococo grupo viridans; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*, MARSA: *s.aureus* metiliclin resistente, ECN: *estafilococo coagulasa negativo*

Tabla 28. Eventos adversos relacionados con la endocarditis infecciosa en el Grupo PVM en comparación con los Grupos 1 y 2

Variables	PVM (n=80)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	PVM vs Grupo 1, p valor	PVM vs Grupo 2, p valor
Tiempo de hospitalización (días), mediana (IQR)	31 (18-43)	39 (20-54)	36 (22-52)	0,2	0,18
Eventos adversos relacionados con EI					
Insuficiencia cardiaca, n (%)	31 (38,8)	452 (38,3)	774 (41,4)	0,83	0,76
Complicación intracardiaca*, n (%)	35 (47,3)	464 (41)	483 (25,9)	0,79	<0,01
Complicaciones neurológicas, n (%)	17 (21,3)	233 (21)	351 (18,7)	0,87	0,86
▪ Embolia SNC, n (%)	10 (12,5)	160 (14)	269 (14,3)	0,62	0,91
▪ Embolia SNC con transformación hemorrágica, n (%)	5 (6,2)	40 (3,5)	50 (2,6)	0,76	0,74
▪ Hemorragia intracranial, n (%)	2 (2,5)	33 (2,9)	32 (1,7)	0,81	0,52
Embolismo periférico ^Ø , n (%)	18 (22,5)	191 (17)	443 (23,1)	0,65	0,5
Bacteriemia persistente, n (%)	2 (2,5)	124 (11,2)	228 (12,2)	0,29	0,24
Cirugía Cardiaca					
Indicación cirugía cardiaca, n (%)	49 (61,3)	713 (64,3)	1217 (65,3)	0,03	0,06
▪ LogEuroscore, mediana (IQR)	6 (4,4-20,8)	31,8 (14,9-56,4)	16,9 (7,1-36,6)	<0,01	<0,01
▪ Cirugía desestimada a pesar de indicación, n (%)	18 (37)	242 (34)	349 (28)	0,87	0,07
Realización de cirugía cardiaca, n (%)	31 (38,8)	471 (42,2)	868 (46,3)	0,54	0,42
Mortalidad					
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	8 (10)	316 (28,3)	499 (26,6)	<0,01	<0,01

SNC: sistema nervioso central, EI: endocarditis infecciosa, PVM: prolapso valvular mitral ; *número de pacientes con alguna complicación intracardiaca (una o más); ^Ø número de pacientes con algún evento embólico periférico (uno o más); LogEuroscore: Euroscore logístico

Figura 17. Principales diferencias en relación con la microbiología y los eventos adversos en los Grupos VAB y PVM en comparación con los Grupos 1 y 2



5.7. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN LOS GRUPOS VAB Y PVM EN COMPARACIÓN CON LOS GRUPOS 1 Y 2

Encontramos que la mortalidad intrahospitalaria de VAB (4%) y PVM (10%) fue significativamente menor respecto a los Grupos 1 y 2, que presentaron una mortalidad similar entre ellos (28 vs 26,6%, respectivamente, $p=ns$).

Ante este hallazgo realizamos un subanálisis acerca de los posibles factores que justificasen la similar mortalidad entre los Grupos 1 y 2 a partir de las principales características diferenciales de éstos frente a VAB y PVM.

En comparación con VAB y PVM, los pacientes de los Grupos 1 y 2 fueron de mayor edad, con más comorbilidad, mayor porcentaje de EI nosocomial y EI de etiología estafilocócica y presentaron un riesgo quirúrgico significativamente mayor.

Realizamos un análisis comparativo de la mortalidad intrahospitalaria atendiendo a las principales características diferenciales entre los Grupos 1 y 2 frente a PVM y VAB y encontramos diferencias significativas que podrían justificar, en parte, la mayor mortalidad en los Grupos 1 y 2 (Tabla 29).

Tabla 29. Mortalidad intrahospitalaria. Análisis comparativo de las principales características diferenciales según grupo de pertenencia

Grupo válvula aórtica bicúspide, n (%)	Vivo, 47 (95)	Muerto, 2 (4)	p
Edad (años), mediana (IQR)	42 (35 – 55)	52 (49 – 52)	0,324
Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	1 (0 - 2)	4 (2 - 4)	0,071
El Nosocomial, n (%)	3 (6,5)	1 (50,0)	0,029
El Estafilocócica, n (%)	7 (14,9)	1 (50,0)	0,188
<i>LogEuroScore</i> , mediana (IQR)	4 (4 - 16)	22 (18 - 22)	0,094
Grupo Prolapso valvular mitral, n (%)	Vivo, 72 (90)	Muerto, 8 (10)	p
Edad (años), mediana (IQR)	60 (43 – 69)	67 (56 – 77)	0,097
Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	3 (1 - 4)	5 (2 - 6)	0,109
El Nosocomial, n (%)	4 (5,6)	1 (12,5)	0,441
El Estafilocócica, n (%)	14 (19,4)	2 (25,0)	0,709
<i>LogEuroScore</i> , mediana (IQR)	5 (4 - 12)	30 (18 - 34)	0,010
Grupo 2	Vivo, 1377 (73,4)	Muerto, 499 (26,6)	p
Edad (años), mediana (IQR)	68 (55 – 76)	73 (62 – 79)	<0,01
Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	4 (3 - 6)	6 (4 - 8)	<0,01
El Nosocomial, n (%)	358 (26,8)	179 (37,1)	<0,01
El Estafilocócica, n (%)	507 (36,9)	255 (51,2)	<0,01
<i>LogEuroScore</i> , mediana (IQR)	12 (6 - 26)	36 (17 - 57)	<0,01
Grupo 1	Vivo, 799 (71,6)	Muerto, 316 (28)	P
Edad (años), mediana (IQR)	68 (56 – 76)	72 (63 – 77)	<0,01
Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	4 (2 - 6)	5 (4 - 7)	<0,01
El Nosocomial, n (%)	259 (33,7)	145 (48,3)	<0,01
El Estafilocócica, n (%)	277 (34,7)	172 (54,4)	<0,01
<i>LogEuroScore</i> , mediana (IQR)	25 (11 - 43)	52 (29 - 71)	<0,01
TOTAL	Vivo, 2295 (73,5)	Muerto, 825 (26,4)	p
Edad (años), mediana (IQR)	67 (54 – 76)	72 (63 – 79)	<0,01
Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	4 (2 - 6)	5 (4 - 7)	<0,01
El Nosocomial, n (%)	624 (28,1)	326 (41,2)	<0,01
El Estafilocócica, n (%)	805 (35,1)	430 (52,2)	<0,01
<i>LogEuroScore</i> , mediana (IQR)	15 (6 - 32)	42 (22 - 64)	<0,01

5.8. PUERTA DE ENTRADA DE ORIGEN ODONTOLÓGICO

La puerta de entrada de origen odontológico se sospechó en 182 pacientes, lo que representa un 5,8% de todos los casos de EI. Como se ha descrito previamente, fue la puerta de entrada identificada más frecuente en el Grupo VAB y el Grupo PVM, representando un 14,3% y un 17,5%, respectivamente y significativamente mayor a los Grupos 1 y 2 (5,6% y 5,2%, respectivamente y ambos $p < 0,01$ respecto a VAB y PVM) En la tabla 30 se muestran las características basales de estos pacientes.

La mayoría de los casos fueron originados por gérmenes típicos del microbioma oral (74%), predominantemente por *S. grupo viridans* (65%). En un 8% de casos los hemocultivos fueron negativos (Tabla 31).

De todo el grupo, el 47% de los pacientes se sometió a un procedimiento dental previo, con una mediana de 58 días IQR (46-70) antes del ingreso por EI. En el resto de casos (53%) no estaba especificado si se habían sometido o no a un procedimiento dental. Las extracciones dentales fueron el tipo de procedimiento dental mayoritario (17,5%), seguidas por el drenaje de absceso dental (9,3%). Se describieron datos de patología bucodental en un 22% de casos, principalmente abscesos dentales (9,3%) y boca séptica (6,5%) (Tabla 31).

Tabla 30. Características basales de los pacientes con bacteriemia de origen odontogénico

Variables	VAB (n=49)	PVM (n=80)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)
Pacientes, n (%)	7 (14,3)	14 (17,5)	63 (5,6)	98 (5,2)
Edad (años), mediana IQR	40 (30 – 50)	53 (42 – 60)	59 (43 – 74)	60 (48 – 70)
Índice de Charlson, mediana (IQR)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2,2)	3 (1 – 5)	3 (1 – 4)
Prótesis valvular, n (%)	-	-	Aórtica, 44 (69,8) Mitral, 16 (25,4) Tricúspide, 1 (1,6) Pulmonar, 4 (6,3)	-
Disfunción valvular moderada-severa, n (%)	Insuficiencia aórtica moderada-severa, 6 (86) Estenosis aórtica moderada-severa, 1 (14)	Insuficiencia mitral moderada-severa, 6 (43)	-	Insuficiencia mitral moderada-severa, 40 (41) Estenosis mitral moderada-severa, 1 (1) Insuficiencia aórtica moderada-severa, 51 (52) Estenosis aórtica moderada-severa, 14 (14,3)
Otras cardiopatías predisponentes, n (%)	-	-	Dispositivo intracardiaco, 4 (6,3)	Valvulopatía reumática, 8 (8,2) Miocardiopatía hipertrófica, 3 (3,0) Valvulopatía degenerativa, 19 (19,4) Dispositivo intracardiaco, 4 (4,1)

VAB: válvula aórtica bicúspide; PVM: Prolapso valvular mitral

Tabla 31. Características microbiológicas de la bacteriemia odontogénica

	VAB (n=49)	PVM (n=80)	Grupo 1 (n=1115)	Grupo 2 (n=1876)	Total (n=3120)
Pacientes, n (%)	7 (14,3)	14 (17,5)	63 (5,6)	98 (5,2)	182 (5,7)
Etiología, n (%)	<u>Flora microbioma oral, 6 (86)</u> <i>S.grupo viridans</i> , 5 (72) <i>Lactobacillus</i> , 1 (14) <u>HC negativo, 1 (14)</u>	<u>Flora microbioma oral, 13 (93)</u> <i>S.grupo viridans</i> , 13 (93) <u>Otros, 1 (7)</u> <i>E. faecalis</i> , 1 (7)	<u>Flora microbioma oral, 47 (74)</u> <i>S.grupo viridans</i> , 38 (62) HACEK, 6 (9,8) <i>Granulicatella sp.</i> , 2 (3,2) <i>Abiotrophia sp.</i> , 1 (1,6) <u>Otros, 13 (21)</u> <i>S. aureus</i> , 4 (6,5) <i>E. faecalis</i> , 3 (4,9) SCN, 2 (3,2) <i>P. acnes</i> , 2 (3,2) <i>S. agalactiae</i> , 2 (3,2) <u>HC negativo, 3 (4,9)</u>	<u>Flora microbioma oral, 74 (75)</u> <i>S.grupo viridans</i> , 63 (64) HACEK, 3 (3) <i>Gemella sp.</i> , 2 (2) <i>Abiotrophia</i> , 2 (2) <i>Peptostreptococcus</i> , 1(1) <i>Stomatococcus</i> , 1(1) <i>Tropheryma whitley</i> , 2 (2) <u>Otros, 14 (14)</u> <i>S. aureus</i> 9, (9,2) <i>E. faecalis</i> , 1 (1) SCN, 3 (3) <i>Candida albicans</i> , 1 (1) <u>HC negativo, 10 (10)</u>	<u>Flora microbioma oral, 140 (77)</u> <i>S.grupo viridans</i> , 119 (65) HACEK, 9 (5) <i>Abiotrophia sp.</i> , 3 (1,6) <i>Granulicatella sp.</i> , 2 (1) <i>Gemella sp.</i> , 2,(1) <i>Tropheryma whitley</i> , 2 (1) <i>Peptostreptococcus</i> , 1 (0,5) <i>Stomatococcus</i> , 1 (0,5) <i>Lactobacillus</i> , 1 (0,5) <u>Otros, 28 (15)</u> <i>S. aureus</i> , 13 (7) <i>E.faecalis</i> , 5 (2,7) ECN, 5 (2,7) <i>S. agalactiae</i> , 2 (1) <i>Propionibacterium acnes</i> , 2 (1) <i>Candida albicans</i> , 1 (0,5) <u>HC negativo, 14 (7,6)</u>
Procedimiento cavidad oral, n (%)	Total, 4 (57) Extracción dental, 3 (42) Infección periodontal, 1 (14)	Total, 6 (42) Extracción dental, 1 (7) Drenaje absceso dental, 1 (7) Limpieza con sangrado, 1 (7) Empaste, 1 (7) Inespecífico, 2 (14)	Total, 28 (44) Extracción dental, 12 (19) Drenaje absceso dental, 4 (6,5) Implante, 2 (3,2) Drenaje absceso mandíbula, 1 (1,6) Endodoncia, 1 (1,6) Limpieza, 1 (1,6) Inespecífico, 7 (119)	Total, 48 (49) Extracción dental, 16 (16) Drenaje absceso dental,12 (12) Infección periodontal,3 (3) Empaste, 3 (3) Biopsia parotídea, 1 (1) Inespecífico, 11 (11) Piercing, 1 (1) Limpieza 1, (1)	Total, 86 (47) Extracción dental, 32 (17,5) Drenaje absceso dental, 17 (9,3) Infección periodontal, 4 (2,2), Empaste, 4 (2,2), Implante, 2 (1), Limpieza, 2 (1), Limpieza con sangrado,1 (0,5), Drenaje absceso mandíbula, 1 (0,5), Endodoncia, 1 (0,5), Biopsia parotídea, 1 (0,5) Piercing, 1 (0,5), Inespecífico, 20 (11)
Días previos, mediana (IQR)	110 IQR (25-110)	56 IQR (27-62)	61 IQR (32-94)	75 IQR (26-106)	58 IQR (46-70)
Patología bucodental, n (%)	Total, 1 (14) Infección periodontal, 1 (14)	Total, 3 (21) Boca séptica, 1 (7) Absceso dental, 1 (7) Caries, 1 (7)	Total, 12 (19) Boca séptica, 5 (8,2) Absceso dental, 4 (6,5) Absceso mandibular, 1 (1,6) Caries 1, (1,6) Gingivitis, 1 (1,6)	Total, 24 (24) Absceso dental, 12 (12) Infección periodontal, 3 (3) Caries, 2 (2) Boca séptica, 6 (6) Granuloma, 1 (1)	Total, 40 (22) Absceso dental, 17 (9,3) Boca séptica, 12 (6,5) Infección periodontal, 4 (2,2), Caries, 4 (2,2) Gingivitis 1 (0,5), Absceso mandibular, 1 (0,5) Granuloma, 1 (0,5)

VAB: Válvula aórtica bicúspide; PVM: prolapso valvular mitral; S. grupo viridans: estreptococo grupo viridans; HACEK: *haemophilus parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* y *K.denitrificans*, MARSA: *s.aureus metiliclin resistente*, ECN: *estafilococo coagulasa negativo*

6.DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo presenta la serie más extensa de EI en pacientes con PVM y VAB reportada hasta la fecha. En comparación con el Grupo 1 (riesgo alto, indicación actual de PAEI) y con el Grupo 2 (riesgo bajo/intermedio, sin indicación de PAEI), hemos encontrado profundas diferencias microbiológicas (mayor proporción de EI por *S. grupo viridans* y foco odontológico) y un curso clínico más agresivo (más complicaciones intracardiacas y cirugía cardiaca), a pesar de ser pacientes más jóvenes y con menos comorbilidad. Estos hallazgos sugieren, en conjunto, que los pacientes con PVM y VAB, podrían beneficiarse de la PAEI.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

Hasta la fecha, las dos series principales de individuos con VAB^(53,54) describen un total de 17 casos de EI y aportan datos de una baja incidencia de EI (0,2-1,4% anual). Sin embargo, es un número insuficiente de casos para conocer con detalle el curso clínico de la EI en estos individuos.

Nuestro trabajo es de gran valor para conocer las características de la EI en VAB, puesto que aporta un número mayor de pacientes (49 en total, casi tres veces más al número de pacientes reportado previamente) y permite realizar una descripción más detallada sobre su curso clínico.

Los pacientes con VAB y EI, fueron pacientes jóvenes [mediana de edad de 43 años IQR (36-55)], con muy pocas comorbilidades [Índice de Charlson de 1 punto IQR (0-2)] y la mayoría varones (90%). La mayoría presentaba algún tipo de disfunción valvular basal

(57% insuficiencia moderada/severa y 12% estenosis aórtica moderada/severa), dato que van en consonancia con la teoría de la turbulencia de flujo como sustrato para la formación de la endocarditis trombótica no bacteriana^(3,4), sobre la cual, en caso de bacteriemia, asentarán los microorganismos y formarán la vegetación. Por el escaso número de pacientes, no hemos podido estimar la probabilidad de padecer EI en función del grado de disfunción valvular.

Hemos encontrado que la etiología de la EI en VAB se debía fundamentalmente a microorganismos que forman parte del microbioma oral (44%), principalmente *S. grupo viridans* (38%) y que la puerta de entrada sospechada más frecuente fue la odontológica (14,3%), lo que sugiere que la principal diana donde centrar los esfuerzos para prevenir la EI en los VAB es la cavidad oral.

Por otra parte, nuestra serie describe un curso clínico agresivo de la EI en los pacientes con VAB, con secuelas que permanecen más allá del episodio de EI. El 77,5% de los pacientes presentaron indicación quirúrgica y el 73% se intervinieron (al 44% de los cuales se les implantó una prótesis mecánica). La elevada indicación de cirugía cardiaca va en consonancia con lo hallado por Michelena et al.⁵³ y Tzemos et al.⁵⁴ (se intervinieron el 76% de los 17 pacientes) y es mayor a la reportada en otras series tanto de EI nativa como de EI protésica, donde el porcentaje de cirugía está alrededor del 50% de casos^(10,15,17,18). En comparación con los Grupos 1 y 2, los pacientes con VAB presentaron mayor indicación de cirugía cardiaca (77,5% vs 64,3% y 65%, respectivamente, ambos $p < 0,01$) y mayor realización de cirugía cardiaca (73,5% vs 42,2% y 46,3%, ambos $p < 0,01$). Esta elevada proporción de casos quirúrgicos, puesto que son pacientes jóvenes y con poca

comorbilidad, tiene consecuencias relevantes, principalmente las derivadas de la anticoagulación.

A parte de la cirugía, los EAEI más frecuentes fueron las complicaciones intracardiacas (presentes en el 53%), principalmente por formación de abscesos (22,4%) y perforación valvular (20%). Un número de pacientes similar al Grupo 1 presentó complicaciones intracardiacas (53% vs 41%, $p=0,17$) y fue mayor respecto al Grupo 2 (53% vs 24,5%, $p<0,01$). La proporción de complicaciones intracardiacas en los Grupos 1 y 2, va en consonancia con literatura previa, donde se reporta una tasa de complicaciones perianulares del 29 % en nativas y 55% en protésicas⁽¹¹⁷⁾.

Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria de la EI en VAB fue baja (4,1%), menor que la encontrada en los Grupos 1 y 2 (28 y 26,6%, respectivamente, $p<0,01$).

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LOS PACIENTES CON PROLAPSO VALVULAR MITRAL

La necesidad de describir el verdadero curso clínico de la EI en pacientes con PVM surge del hecho de que la mayoría de series de individuos con PVM ^(58-61, 70-74) incluyeron a pacientes diagnosticados de PVM antes de 1988, cuando se sobrediagnosticaba esta entidad a partir del plano 4 cámaras en el ecocardiograma, debido al desconocimiento de la verdadera disposición del anillo mitral “en silla de montar” ⁽⁶²⁾. Por ello, posiblemente parte de los individuos que se incluyeron en realidad no tendrían valvulopatía. Como reflejo de este hecho, Kana et al. ⁽⁴⁵⁾ (serie contemporánea de PVM) encontraron una incidencia de EI de 87 casos por 100.000 habitantes al año, significativamente mayor a la

reportada en series previas^(4,44). Cabe destacar que estos nuevos datos de incidencia no estaban disponibles cuando se realizó la restricción de la PAEI^(4,21,56).

Una de las fortalezas de nuestro trabajo es que representa la serie más extensa de EI en individuos con PVM, con un total de 80 pacientes y nos ha permitido describir sus características.

Se trata de pacientes de mediana edad [62 años IQR (44-69)] y con poca comorbilidad [Índice de Charlson 3 puntos IQR (1-4)]. Basalmente, el 50% presentaba insuficiencia mitral moderada/severa. Este dato va en consonancia con lo publicado previamente donde se advierte que la incidencia aumenta en caso insuficiencia mitral igual o más que moderada y el velo flail, siendo la incidencia de 290 casos por 100.000 habitantes/año y 716 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente⁽⁴⁵⁾.

Del mismo modo que ocurre en los VAB, la cavidad oral representó la principal puerta de entrada de EI. La etiología mayoritaria fueron microorganismos de cavidad oral (52,5%), principalmente *S. grupo viridans* (46%) y el foco odontológico fue el predominante (17,5%).

En relación con los EAEI, encontramos que los más frecuentes fueron las complicaciones intracardiacas (43,7%) y, del mismo modo que en VAB, estuvieron presentes en un número similar de pacientes respecto al Grupo 1 (43,7 vs 41%, respectivamente, $p<0,01$) y en mayor proporción respecto al Grupo 2 (43,7 vs 24,5%, respectivamente, $p<0,01$).

Más de la mitad de los pacientes presentaron indicación quirúrgica (64%), cifra similar a la reportada para EI protésica y nativa (50%). A la mayoría de los que se intervinieron se les implantó una prótesis mecánica (66%) y, a pesar de que la reparación valvular es la quirúrgica de elección en el PVM⁽⁵⁷⁾, la tasa de reparación en el contexto de EI fue

solamente del 2,5%. Por otra parte, se duplicó el porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral severa (66%), con el riesgo implícito de desarrollar IC en los casos de IM severa residual (26%). La baja tasa de reparación, los riesgos inherentes a la anticoagulación y la IM severa residual, son aspectos que debemos tener en cuenta para caracterizar la agresividad de la EI en estos pacientes. La mortalidad intrahospitalaria fue del 10%, cifra considerable, sobretodo teniendo en cuenta que son pacientes con poca comorbilidad.

6.3 PUERTA DE ENTRADA DE ORIGEN ODONTOLÓGICO COMO CAUSA DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Globalmente, la proporción total de pacientes que presentó EI en relación con sospecha de foco odontogénico como puerta de entrada fue muy baja (5,8%). Sin embargo, fue el origen de la bacteriemia identificada con más frecuencia en el grupo de VAB (14,3%) y PVM (17,5%) y lo fue en proporción significativamente mayor en comparación con los Grupos 1 y 2, (5,6% en el Grupo 1 y 5,2% en el Grupo 2, ambos $p < 0,01$ respecto a VAB y PVM).

La mayoría de los casos estuvieron causados por microorganismos típicos de cavidad oral (77%), en concreto por *S. grupo viridans* (65%). Sin embargo, es interesante observar como en los Grupos 1 y 2, que estuvieron constituidos por pacientes de mayor edad y con más comorbilidades, se añadieron otras etiologías como el *S. aureus*. Esto es reflejo de que el microbioma oral es dinámico y cambia a lo largo de la vida, tal y como se ha reportado previamente⁽³¹⁾. Así, en edades más avanzadas aumenta el porcentaje de *S. aureus* y *Lactobacillus sp.* No obstante, hay que subrayar que en los casos de origen

odontológico, se mantuvo la hegemonía etiológica de *S.grupo viridans* en los 4 grupos. En consonancia con literatura previa^(4,7,31), se refleja el hecho de que la bacteriemia odontogénica puede ocurrir más allá de la presencia de patología bucodental (presente solamente en el 22% de los casos) y de los procedimientos dentales (presentes en el 47% de los casos) y que podría ser fruto, en una parte considerable de casos, de las actividades cotidianas de higiene bucal (cepillarse los dientes, hilo dental).

En relación con el tipo de procedimiento dental asociado a la puerta de entrada odontológica, las extracciones dentales fueron el procedimiento más frecuente (17,3%), dato también descrito previamente, donde se reporta que las extracciones dentales son el procedimiento que ha demostrado generar una mayor intensidad de bacteriemia^(4,7). Para prevenir la puerta de entrada de origen odontogénico, por lo tanto, nuestros resultados refuerzan la postura de que tan importante será mantener una adecuada higiene oral (la mayoría de casos de EI causada por microorganismos de microbioma oral no se asociaron con procedimiento dental previo) como administrar PAEI en caso de procedimientos dentales invasivos.

6.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS DERIVADAS DE NUESTRO TRABAJO EN RELACIÓN A LA INDICACIÓN DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Los pacientes con PVM y VAB, a diferencia de los otros grupos, presentaron una etiología mayoritaria por bacterias típicas del microbioma oral, sobretudo por *S. grupo viridans* y la puerta de entrada más frecuente identificada fue la odontológica. Estos hallazgos reflejan que el objetivo en la prevención de la EI en estos pacientes es la cavidad oral y sugieren de

manera indirecta una mayor probabilidad de EI tras un procedimiento dental en comparación con el Grupo 2, exento de indicación de profilaxis.

Los pacientes con PVM presentaron una proporción similar de EAEI en comparación con el Grupo 1 (indicación de PAEI) y un mayor número de complicaciones intracardiacas en comparación con el Grupo 2 (excluido de PAEI). Los pacientes con VAB presentaron más EAEI en comparación con el Grupo 1 (mayor indicación y realización de tratamiento quirúrgico) y también en comparación con el Grupo 2 (más complicaciones intracardiacas, más indicación y realización de cirugía cardiaca). A este curso clínico agresivo, se suman las secuelas relacionadas con la EI, principalmente derivadas de la anticoagulación y riesgo de IC, teniendo en cuenta que son pacientes jóvenes y con poca comorbilidad.

Por todo lo mencionado, a nuestro juicio, el uso racional de la PAEI en los pacientes con VAB y PVM podría estar justificado y consideramos que este grupo de pacientes podría beneficiarse de la misma. Más aun si tenemos en cuenta que se ha reportado que la administración de amoxicilina es segura⁽¹¹⁴⁾ (insignificantes efectos secundarios y ninguna reacción fatal).

Además, aunque no hay evidencia de la efectividad de la PAEI a partir de estudios prospectivos randomizados con placebo, recientemente se han reportado trabajos donde concluyen que la PAEI es coste-efectiva⁽¹¹⁵⁾. Además, el único metaanálisis sobre la PAEI en humanos ⁽⁴¹⁾, aunque está limitado por la baja calidad de los estudios primarios, reporta que la PAEI en caso de procedimientos dentales invasivos, parece ser efectiva en disminuir la bacteriemia de origen odontogénico y sugiere un efecto protector de la PAEI tras un procedimiento dental. En esta misma dirección, en los últimos años se han publicado

varios estudios de tendencia poblacional donde se describe un aumento de la incidencia de EI (total y estreptocócica)^(99,101-106) tras la restricción en la PAEI, que si bien no puede establecerse una relación de causalidad directa (dificultad para identificar a *S.grupo viridans*), no existe una explicación alternativa. Esta situación de controversia actual anima a reconsiderar la restricción de la PAEI y a generar evidencia al respecto. Nuestro trabajo se añade a este clima de controversia y sugiere reconsiderar la PAEI para los pacientes con PVM y VAB en futuras recomendaciones.

6.5 INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LA MORTALIDAD DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA, MÁS ALLÁ DE LA CARDIOPATÍA SUBYACENTE

A pesar de una mayor proporción de EAEI en PVM y VAB (a expensas de las complicaciones intracardiacas y mayor indicación quirúrgica), la mortalidad intrahospitalaria fue menor (10 y 4%, respectivamente) en comparación con los Grupos 1 y 2 (28 y 26,6%, respectivamente, ambos $p<0,01$). A pesar de lo esperado en base a literatura previa^(11,26-27), los pacientes de alto riesgo (Grupo 1) y riesgo bajo/intermedio (Grupo 2), presentaron una cifra de mortalidad similar (28 vs 26,6%, $p=ns$). Encontramos que factores reconocidos de mal pronóstico⁽¹⁵⁾ estuvieron en mayor proporción en los Grupos 1 y 2 frente a VAB y PVM (más edad y comorbilidad, EI nosocomial, EI estafilocócica y mayor riesgo quirúrgico). En el análisis comparativo de estas características diferenciales en relación con la mortalidad intrahospitalaria, encontramos una mayor proporción de estos factores en los pacientes que fallecieron. Estos datos reflejan la influencia de los mismos sobre el pronóstico de los pacientes con EI, más allá de

la cardiopatía subyacente, y su posible contribución en igualar la cifra de mortalidad de los pacientes considerados de alto riesgo con la de los de riesgo bajo/intermedio.

6.6 LIMITACIONES

Una de las limitaciones principales del estudio es el hecho de que en la base de datos del registro GAMES no se incluyó si los pacientes habían recibido PAEI previa al procedimiento dental y por lo tanto no podemos saber si los pacientes con EI recibieron PAEI o no. No obstante, todos los pacientes se incluyeron posteriormente a la publicación de las guías AHA 2007⁴ donde se recomendaba la restricción de la PAEI, que ya se había iniciado en Francia desde el año 2002⁹⁷.

El número total de pacientes con VAB y PVM entre la población de los 27 centros participantes se desconoce, por lo que no podemos aportar datos sobre la incidencia o prevalencia de la EI en este tipo de pacientes y compararla con las reportadas previamente.

La decisión de considerar el foco odontológico como puerta de entrada de EI fue tomada por consenso del equipo de EI responsable de cada paciente en concreto. No implicaba necesariamente la realización de un procedimiento dental previo. Sin embargo, en el 47% de los pacientes con foco odontológico se especificó que sí se habían sometido a procedimiento dental y en el 53% restante no se especificó.

La mediana de tiempo entre el procedimiento dental y la EI fue de 58 días IQR (46-70). En algunos casos se podría cuestionar el procedimiento dental previo como fuente de bacteriemia debido al margen de tiempo transcurrido entre el procedimiento y el ingreso

por EI. Sin embargo, este margen temporal también se describe en estudios previos, en los que el tiempo límite para considerar el procedimiento dental como responsable de la EI fue variable, en algunos casos se llegó hasta el año^(7,41).

Por el escaso número de pacientes y la diversidad de procedimientos dentales, no pudimos estimar el riesgo de EI en función del tipo de procedimiento dental.

7.CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con EI sobre VAB y PVM tienen un perfil clínico basal distinto a los pacientes del Grupo 1 (riesgo alto, indicación actual de PAEI) y Grupo 2 (riesgo bajo/intermedio, excluidos de PAEI), que incluye edad más joven y menos comorbilidad.
2. La principal puerta de entrada de la EI en VAB y PVM es la cavidad oral, pues la mayoría de casos se deben a bacterias típicas del microbioma oral, en su mayoría son *S. grupo viridans*.
3. El principal foco de bacteriemia identificado es el odontológico, a diferencia de lo que ocurre en los Grupos 1 y 2, donde el número de casos atribuibles a la cavidad oral es significativamente menor.
4. Los pacientes con VAB y PVM tienen un mayor número de complicaciones intracardiacas respecto al Grupo 2 (riesgo bajo/intermedio) y similar respecto al Grupo 1 (alto riesgo). Los pacientes con VAB presentan una necesidad de cirugía cardíaca superior al resto de grupos.
5. Los hallazgos en relación con la microbiología y los EAEI, cuestionan la clasificación de VAB y PVM en la categoría de riesgo intermedio y favorecen la indicación de PAEI, teniendo en cuenta el escaso riesgo de efectos secundarios y de crear resistencias con una dosis única de antibiótico.

6. Aunque el origen de la mayoría de EI en VAB y PVM es la cavidad oral, en la mayoría de casos no hay un procedimiento dental previo, por lo que será importante mantener una adecuada salud bucodental.
7. En los casos en los que existe procedimiento dental previo, las extracciones dentales son el tipo de procedimiento dental más frecuente asociado a EI.
8. A pesar de presentar más EAEI, los pacientes con VAB y PVM presentaron menos mortalidad que los Grupos 1 y 2. Reconocidos factores de mal pronóstico están en mayor proporción en los Grupos 1 y 2 (mayor edad, comorbilidad, riesgo quirúrgico, EI nosocomial y EI estafilocócica), frente a VAB y PVM, lo que podría explicar este hecho.

APÉNDICES

APÉNDICE 1.GRUPO ESPAÑOL DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA (GAMES)

El Grupo Español de Endocarditis Infecciosa (GAMES) se creó en 2008 con el objetivo de aunar los esfuerzos de los distintos grupos españoles que trabajan en este campo, creando una cohorte prospectiva, la cohorte GAMES, que proporciona un medio más eficaz de avanzar en el conocimiento de la EI. Actualmente, lo constituyen 34 hospitales españoles con más de 3800 casos reclutados de manera prospectiva.

El GAMES tiene los siguientes objetivos:

- Establecer un grupo de investigadores que trabajen juntos dedicados a mejorar la comprensión de las EI
- Mejorar el cuidado de los pacientes con EI mediante un mejor conocimiento de la epidemiología, manejo y pronóstico de los pacientes.

La cohorte GAMES es prospectiva y enrola a pacientes consecutivos con EI diagnosticados desde el año 2008. Su naturaleza multicéntrica, permite caracterizar aspectos de la EI que serían difíciles de estudiar en estudios realizados en un sólo centro, debido a su infrecuencia así como determinar predictores de evolución en una cohorte amplia de pacientes con EI. Se requiere que cada centro aporte datos de la máxima calidad a partir de un protocolo estandarizado de recogida de datos (PRD), que debe rellenarse en su totalidad evitando la existencia de datos perdidos. Los PRDs deben ser enviados al centro coordinador de forma regular y temprana inmediatamente después alta del paciente. El centro coordinador garante de la base de datos y del reparto de datos a cada centro es el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario

Gregorio Marañón de Madrid. Cada centro debe enviar la aprobación del Comité de Ética de su hospital.

APÉNDICE 2. PROTOCOLO ESTANDARIZADO DE RECOGIDA DE DATOS

Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis

Datos demográficos

1. Fecha de nacimiento: ____ (dd/mm/aaaa)
2. Numero de Hospital/ Numero de Paciente ____/____
3. Iniciales del paciente (no imprescindible) ____
4. Fecha de ingreso: ____ (dd/mm/aaaa)
5. Fecha de Alta: ____ (dd/mm/aaaa) (hacer coincidir con la de EXITUS si muerte intrahospitalaria en 1º ingreso)
6. Genero: Sexo: ☐ Varón ☐ Mujer
7. Estatura: ____ Centímetros
8. Peso ____ Kilogramos

Tipo de endocarditis infecciosa

9. V. Natural ☐ V. Protésica ☐ Implante endovascular ☐
 - a. En caso de endocarditis protésica o implante endovascular poner fecha de prótesis ____ y/ó
implante endovascular ____ ó el intervalo de tiempo en meses hasta el inicio de los síntomas

<input type="checkbox"/> < 2 meses	<input type="checkbox"/> < 2 meses
prótesis <input type="checkbox"/> 2 – 6 meses	implante <input type="checkbox"/> 2 – 6 meses
<input type="checkbox"/> 6 - 12 meses	<input type="checkbox"/> 6 - 12 meses
<input type="checkbox"/> > de 12 meses	<input type="checkbox"/> > de 12 meses
 - b. Localización : Señalar todas las que correspondan:

Aórtica <input type="checkbox"/>	Mitral <input type="checkbox"/>	Tricúspide <input type="checkbox"/>	Pulmonar <input type="checkbox"/>
Cable de marcapaso/DAI <input type="checkbox"/>	No conocida <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	

Especificar otros ____
 - c. Caso nuevo ☐ Recidiva ☐

d. Clasificación de Duke:

Definida ☐

Posible ☐

e. Etiología microbiana Género _____ Especie _____

f. ¿Fue intervenido el paciente durante el ingreso? No ☐ Sí ☐

g. Exitus en el ingreso: No ☐ Sí ☐

Episodio actual de EI

10. Fecha de las primeras manifestaciones clínicas de la E.I. _____ (si la fecha no se conoce, contestar la pregunta 10a).

10a) ¿Cuándo ocurrieron aproximadamente las primeras manifestaciones clínicas?:

☐ < 2 semana s ☐ 2– 4 semanas ☐ 1-3 meses ☐ 3-6 meses ☐ >6 meses ☐ Desconocido

11. Fecha del primer contacto médico: _____

12. Fecha de ingreso en su hospital: _____

13. ¿El paciente fue trasladado a su hospital desde otra institución?:

☐ No

☐ Sí. Fecha de la primera hospitalización: _____ hospital (nombre y ciudad): _____

14. ¿Estaba el paciente en tratamiento con aspirina cuando se diagnosticó de EI?

☐ No ☐ Sí ☐ Desconocido/No documentado

↳ En caso afirmativo:

a. Dosis diaria _____ mg

b. Tiempo de tratamiento ☐ <1 mes ☐ 1-6 meses ☐ > 6 meses

c. Se continuó la aspirina durante la hospitalización?

☐ No

☐ Sí, durante toda o la mayor parte de ella

15. ¿Estaba el paciente con warfarina/dicumarínicos cuando se diagnosticó la EI?

☐ No ☐ Sí ☐ Desconocido/No documentado

↳ En caso afirmativo:

a. INR _____ UI (poner último disponible si fue suspendido)

b. Tiempo de tratamiento: ☐ <1 mes ☐ 1-6 meses ☐ > 6 meses

c. Se continuó la administración de warfarina/dicumarínicos durante la hospitalización?

- ☐ Sí, durante toda o la mayor parte de la hospitalización
- ☐ No, se retiró en su mayor parte (fecha de retirada: ____)
- ☐ No, pero se cambió a heparina (fecha ____)

Status valvular al inicio del episodio: Indique fecha del último reemplazo o marque nativa solamente.

	<i>Natural</i>	<i>Reparada</i>	<i>Protesis mecanica</i>	<i>Prótesis biológica</i>	<i>Homo injerto</i>	<i>Auto injerto</i>
16. Aortica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____
17. Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____
18. Tricuspid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____
19. Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Historial Médico (Diagnósticos conocidos antes del episodio de EI)

20. Fumador: ☐ Nunca ☐ abandono <1 mes ☐ abandono ≥1 mes
- ☐ Activo → nº cigar/día ____

21. Enfermedad Pulmonar crónica ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

1. ☐ EPOC → (grados GOLD): ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave ☐ Muy Grave
2. ☐ Otra, especificar: _____

22. Enfermedad coronaria (evaluada antes ó durante este episodio de EI)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

- a. Numero de vasos con estenosis significativa (≥ 50%) ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ Desconocido/ No documentado
- b. Estenosis principal izquierda ≥ 50% ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- c. Infarto de Miocardio ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

- d. Intervención coronaria percutánea ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- e. Cirugía coronaria con bypass (previa) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
23. Fibrilación atrial /flutter ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
24. Dispositivo cardíaco endocavitario ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. Marcapaso ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- b. Desfibrilador (DAI) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- c. Combinado (MP + DAI) ☐ No ☐ Si, ☐ Desconocido/ No documentado
25. Insuficiencia cardíaca congestiva ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. Clase NYHA (antes de este episodio de EI) ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
- b. Miocardiopatía ☐ No ☐ Si → especificar
26. Diabetes Mellitus ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. Daño orgánico ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
27. Hipertensión ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
28. Hiperlipidemia ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
29. Enfermedad vascular periférica ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
30. Enfermedad cerebrovascular ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. ACV previo ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- b. AIT previo ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
31. Transplante ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. especificar:
- b. Tiempo desde el transplante meses
32. Enfermedad de tejido conectivo ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. Especificar
33. Terapia inmunosupresora ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
34. Neoplasia ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- a. Leucemia/ Linfoma ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

i. Especificar

b. Órgano sólido No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

i. Especificar

ii. ¿metástasis? ☐ No ☐ Si, especificar:

iii. patología "benigna" de colon (pólipos)? ☐ No ☐ Si, especificar:

↳ si afirmativo, fecha diagnóstico _____

35. Creatinina basal: mg/ dL ☐ Desconocido/ No documentado

36. Insuficiencia renal leve (Cr \leq 1.4 mg/ dl) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

37. Insuficiencia renal moderada o grave ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. Hemodiálisis ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

b. Diálisis peritoneal (actual) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

38. Úlcera péptica ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

39. Enfermedad Hepática ☐ No ☐ leve ☐ moderada/grave ☐ Desconocido/ No documentado

a. Child-Pugh (previo al episodio de EI) ☐ Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/child-pugh.htm>

b. MELD ptos (previo al episodio de EI) ☐ Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/meld.htm>

40. Enfermedad neurológica (distinta a vascular) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. Demencia ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

b. ¿Presenta disfunciones neurológicas que afectan la deambulación o actividades básicas de la vida diaria? ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

41. VIH ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. Diagnóstico previo de SIDA ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

b. Número de CD4 previo a la EI (hasta 4 meses) ☐ Desconocido/ No documentado

c. TARGA ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

d. Carga Viral previa a la EI (hasta 4 meses) ☐ Desconocido/ No documentado

42. ADVP activo ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

43. Historia de EI previa ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. Registrado en el GAME ☐ No ☐ Si, número ____/____

44. Cardiopatía congénita ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. Especificar _____

45. Válvulopatía natural ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentadoEn caso afirmativo, especificar: reumática ☐ degenerativa-calcificada ☐ prolapso-mixóide ☐ congénita ☐46. Cirugía cardíaca valvular (previa) ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentada

47. Función valvular

a. Regurgitación aórtica ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado↳ ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Graveb. Estenosis aórtica ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentadoi. ↳ ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Gravec. Regurgitación mitral ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentadoi. ↳ ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Graved. Estenosis mitral ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentadoi. ↳ ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave48. Otra enfermedad de interés ☐ No ☐ Si, especificar todas:49. Índice de comorbilidad de Charlson http://www.medalreg.com/qhc/medal/ch1/1_13/01-13-01-ver9.php3

Charlson simple Charlson ajustado por edad

Información de la prótesis:

50. Tenía el paciente alguna prótesis o dispositivo?

☐ No → Ir a la pregunta 56

☐ Si → Complete las secciones 51 a 55. *Completar, si se presupone que ha podido ser la causa*

de la bacteriemia de origen

		<u>Fecha de Implantación</u>		<u>Fecha de Retirada</u>		<u>Fecha de Desbridado</u>
	Presente	dd/mm/aaaa	Retirado	dd/mm/aaaa	Desbridado	dd/mm/aaaa
51. Catéter Intravascular						
Catéter central corta duración (no-hemodiálisis)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter central larga duración (tunelizado/ reservorio (no-hemodiálisis)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter intraarterial / Swan-Ganz	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter periférico	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
52. Dispositivo cardiaco	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Marcapasos	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Marcapasos-Desfibrilador (DAI)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____

Otro, especificar:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
53. Hemodiálisis						
Prótesis vascular de hemodiálisis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Fístula A / V	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter de hemodiálisis corta duración	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter de hemodiálisis larga duración.	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
54. Prótesis articulares						
Prótesis de rodilla	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Prótesis de cadera	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
55. Otro, :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____		

Cultivo / Serología

56. ¿Hemocultivos extraídos? ☐ No → Ir a la pregunta 57 ☐ Si → Complete las secciones a y b

a. Fecha de los primeros hemocultivos extraídos (dd/mm/aaaa) _____

b. ¿Mostraron crecimiento los hemocultivos?

☐ No. ☐ Sí. Rellenar el formulario de Hemocultivos de la página 16

¿Estaba el paciente en ese momento (o en los 7 días previos) tratado con antibióticos

☐ No ☐ Si

57. Durante el episodio de EI, ¿se le realizaron otros cultivos relacionados con la endocarditis?

☐ No → Ir a la siguiente sección

☐ Si → Complete los siguientes ítems

a. ¿Cuál fue la muestra más significativa de entre estos “otros” cultivos y que ayudó a diagnosticar la EI?:

☐ Válvula

☐ Articulación

☐ Catéter

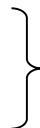
☐ LCR

☐ Espudo

☐ Orina

☐ Marcapasos

☐ Otros



Completar Formulario de Otros cultivos
(página 19)

Serología / PCR

- Responda NO si la serología o PCR no está documentado o desconocido. Si se desconoce título escriba ND; en el título

58. ☐ No (Continuar pregunta 59) ☐ Sí. En caso afirmativo, ¿fueron positivas algunas de las siguientes?.

Indicar el título. (responder a-e) :

a. *Bartonella*: ☐ No ☐ Sí. Título:

b. *Brucella*: ☐ No ☐ Sí. Título:

c. *Aspergillus*: ☐ No ☐ Sí. Título:

d. *Coxiella burnetii*:

FASE I ☐ No ☐ Sí. Título:

FASE II ☐ No ☐ Sí. Título:

e. *Legionella*: ☐ No ☐ Sí. Título:

f. Otros: ☐ No ☐ Sí, Especificar Título:

g. ¿Ha sido archivado el suero? ☐ No ☐ Sí. ☐ Se desconoce

59. ¿Se realizó PCR? ☐ No (Continuar pregunta 69) ☐ Sí. En caso afirmativo contestar a y b:

a. ¿Cual fue la fuente? ☐ Válvula ☐ Sangre ☐ Otros, especificar

b. ¿cual fue el microorganismo? Género _____ Especie _____

[Si no encuentra el código escribir en género y especie

Lugar Presuntivo de Adquisición de la EI:

60. Para este episodio de EI ¿donde piensa que se adquirió la endocarditis?

- a. ☐ Comunidad
- b. ☐ Relacionada con el sistema de salud: hospitalaria
- c. ☐ Relacionada con el sistema de salud: no hospitalaria
- d. ☐ Desconocida

61. ¿Existe sospecha de foco bacteriémico? ☐ No ☐ Sí (responder a-g)

- a. ☐ Odontológico b. ☐ Respiratorio c. ☐ Genitourinario
- d. ☐ Gastrointestinales ☐ Vascular → En caso afirmativo, especificar tipo:
- f. ☐ Cutáneo g. ☐ Otros

Especificar foco detalladamente

62. ¿Se realizó maniobra diagnóstica o terapéutica invasiva *que fuera el presumible origen de la bacteriemia*? ☐

No ☐ Sí, Especificar fecha _____ y maniobra

Ecocardiografía:

63. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transtorácico (ETT) en la evaluación diagnóstica inicial?

☐ No ☐ Sí. En caso afirmativo indique en qué Fecha (dd/mm/aaaa) _____

64. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transesofágico (ETE) en la evaluación diagnóstica inicial?

☐ No ☐ Sí. En caso afirmativo indique en qué Fecha (dd/mm/aaaa) _____

65. ¿Cual de los dos dió mayor información diagnóstica? ☐ ETT ☐ ETE ☐ No
diferencias

Por favor, conteste las siguientes preguntas en referencia al ecocardiograma más diagnóstico.

¿Hay pruebas de vegetaciones en las siguientes localizaciones?

	¿Presente?			¿Oscilante?		
66. Aórtica	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
67. Mitral	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
68. Tricúspide	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
69. Pulmonar	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
70. Cuerdas tendinosas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
71. Catéter	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
72. Pared del miocardio	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
73. Dispositivo IC	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
74. Otros,	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND

Especificar

¿Hay signos de complicación intracardiaca? (para naturales o protésicas)

75. Perforación-rotura ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

a. En válvula mitral ☐

b. En raíz aórtica ☐

76. Pseudoaneurisma ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

c. En válvula mitral ☐

d. En raíz aórtica ☐

77. Absceso ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

e. En válvula mitral ☐

f. En raíz aórtica ☐

78. Fístula Intracardiaca ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

g. Describir trayecto

79. Otros, Especificar

Para pacientes con válvulas protésicas, ¿Hay evidencias de complicaciones paravalvulares?

80. Dehiscencia ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

81. Nueva moderada-grave regurgitación paravalvular ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

Otros Hallazgos

82. Fracción de eyección (*redondear al 5% más próximo*) ☐ FE = %

a. ☐ Normal (estimativa) ☐ Deprimida (estimativa)

83. Estimación de la arteria pulmonar derecha o presión sistólica ventricular ☐ PSAP= ☐ Desconocido/ ND

$PSAP = 4 (\text{velocidad de eyección tricúspide})^2 + \text{estimación de la presión en AD}$

84. Derrame pericárdico ☐ No ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Severo

Regurgitación

85. Mitral ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND

86. Aórtica ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND
87. Tricúspide ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND
88. Pulmonar ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND

Estenosis

89. Mitral ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND
90. Aórtica ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND
91. Tricúspide ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND
92. Pulmonar ☐ Ninguna ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ D/ND

Tamaño de la vegetación más grande

93. Mitral _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
94. Aórtica _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
95. Tricúspide _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
96. Pulmonar _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
97. Dispositivo IC _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
98. Catéter IC _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND
99. Otros IC _____ mm x _____ mm ó ☐ D/ND

Características de la vegetación más grande

100. Movilidad ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ D/ND
101. Extensión ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ D/ND
102. Consistencia ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ D/ND

Curso clínico

Alguno de los siguientes marcadores de endocarditis estuvo presente durante el episodio?

103. Fiebre > 38°C ☐ No ☐ Si, continua ☐ Si, intermitente ☐ Desconocido/ No documentado

104. Fenómenos vasculares ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- i. Nódulos de Osler ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- ii. Hemorragias conjuntivales ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- iii. Manchas de Roth ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- iv. Lesiones de Janeway ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- v. Hemorragias en astilla ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- vi. Petequias ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
105. Embolismos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
106. Nuevo soplo ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
107. Empeoramiento soplo previos ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
108. Esplenomegalia ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
109. F. reumatoide elevado ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
110. Prot C reactiva _____ mg/l ☐ Desconocido/ No documentado
111. VSG _____ mm 1º h ☐ Desconocido/ No documentado
112. Glomerulonefritis ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado
- vii. En caso afirmativo, especificar biopsia
113. Otro fenómeno autoinmune ☐ No ☐ Si Especificar:

Desarrollo de complicaciones

114. Fallo cardíaco de nueva aparición o empeoramiento del previo

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳(responder a-b)

- a. Clase NYHA ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ Desconocido/ No documentado
- b. ☐ Secundario a insuficiencia de la válvula mitral o aórtica
- c. ☐ Secundario a otra causa → Especificar causa
- d. Fecha (dd/mm/aaaa) _____

115. Infarto de Miocardio (durante el episodio de EI)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

116. ¿Había evidencia de aneurisma micótico extracardíaco?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-b)

a. ☐ Intracerebral, ☐ Intrabdominal, ☐ Otro, Especificar

b. ¿Existió rotura? ☐ No ☐ Si → En caso afirmativo, Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

117. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo + al 7º día de tto ATB apropiado)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (completar en formulario de hemocultivo pág 17)

118. ¿Evento vascular en el Sistema Nervioso Central?

☐ No ☐ Si ☐ Encefalopatía sin componente vascular identificado ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-c)

a) ☐ Embolia sin hemorragia

b) ☐ Embolia con hemorragia

c) ☐ Hemorragia intracraneal

d) Extensión: pequeño ☐ mediano ☐ extenso ☐

e) Numero de eventos: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ >3 ☐

f) Localización

g) Fecha

En ausencia de síntomas neurológicos, ¿se realizó TAC o RNM protocolizada? ☐ No ☐ Si, TAC ☐ Sí, RNM

119. Embolización (diferente al ictus cerebral)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ responder:

a. Localización: (multirespuesta)

☐ Vascular (ej: arteria mesentérica)

☐ Esplénico☐ Renal☐ Hepático☐ Pulmonar☐ Otros Especificar

b. Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

En ausencia de síntomas abdominales, ¿se realizó TAC o ecografía protocolizada? ☐ No ☐ Si, TAC ☐ Sí, eco**120.** Embolia recurrente después de antibioterapia adecuada (más de 7 días)?☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-c)

a. Numero de embolos? ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ >4

b. Continúa la vegetación presente después del último embolo documentado?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

121. ¿Nueva anomalía en la conducción?☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ Localización :(seleccionar uno)

☐ Bloqueo en rama izquierda☐ Bloqueo en rama derecha☐ Fibrilación/ flutter auricular☐ Bloqueo cardíaco↳ Grado máximo ☐ 1º ☐ 2º ☐ 3º

Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

122. ¿Nueva insuficiencia renal? Empeoramiento de la cifra de creatinina ó aclaramiento un 25%, por encima de

1.4 mg/l de creatinina

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-b)

a. Mayor nivel de Creatinina antes de la cirugía _____ mg/dL

b. Mayor nivel de creatinina alcanzado _____ mg/dL Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

123. ¿Existe taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita cardiaca revertida?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ Fecha:(dd/mm/aaaa) _____

124. ¿Resucitación cardiopulmonar (RCP) o masaje cardíaco?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

125. ¿Ventilación mecánica? (antes del inicio de la anestesia de la cirugía)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

126. ¿Aporte de aminos? (antes del inicio de la anestesia de la cirugía)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

127. Balón intraaortico, bomba o otro dispositivo de asistencia ventricular?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

128. Angina inestable (requiere nitratos intravenosos)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

129. Shock séptico (antes de la cirugía)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

130. Sepsis grave (aunque sin criterios de shock)

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

131. Empeoramiento de hepatopatía previa

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

b. Child-Pugh (tras el diagnóstico de EI) ☐ Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/child-pugh.htm>

C. MELD pto (tras el diagnóstico de EI) ☐ Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/meld.htm>

Tratamiento

132. Tratamiento antimicrobiano principal. Marcar las pautas utilizadas

Tratamiento 1

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) _____ Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios ☐ No ☐ Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto _____ mcg/ml

Tratamiento 2

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) _____ Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios ☐ No ☐ Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto _____ mcg/ml

Tratamiento 3

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios ☐ No ☐ Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto mcg/ml

133. Fecha de la primera dosis efectiva de antibióticos: _____ (dd/mm/aaaa)

134. ¿La pauta antimicrobiana elegida fué apropiada? (según guías al uso) ☐ No ☐ Sí

a) precisar duración total de tratamiento antimicrobiano efectivo en días: _____

135. Fecha último día de fiebre tras iniciar tto efectivo: _____ (dd/mm/aaaa)

136. Tiempo de terapia efectiva tras la cirugía: _____ días

137. ¿Había indicación de cirugía cardiovascular ? (independientemente de que el paciente fuera o no intervenido))

☐ No ☐ Si ☐ No lo tengo claro

138. ¿Fue consultado el cirujano cardiaco en este caso?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

↳(responder a-d)

a. Recomendó el cirujano la intervención? ☐ No ☐ Si

b. Fecha de la consulta (dd/mm/aaaa) _____

c. EuroScore _____

www.euroscore.org/calcula

d. Log EuroScore _____

139. ¿El paciente recibió cirugía cardiovascular?

☐ No, pero si estaba indicada y no se realizó, complete el formulario de NO cirugía (página 14)

☐ Si → completar apartados a-e

a. Fecha de cirugía: (dd/mm/aaaa) _____

b. ¿Había evidencias de endocarditis en el momento de la intervención por los hallazgos quirúrgicos (vegetaciones/abscesos/fístulas/perforaciones)?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

c. ¿Hubo confirmación histológica, mostrando una endocarditis activa?

☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado

d. Cultivos valvulares

☐ Positivo ☐ Negativo ☐ No realizados

e. La cirugía fue realizada: ☐ De elección ☐ Urgente (en las siguientes 24 h, por el equipo habitual) ☐ de Emergencia (en el mismo día de la indicación)

Especifique si lo desea los hallazgos quirúrgicos y de AP _____

140. Motivo de cirugía

Especifique entre los siguientes, el/los motivo (s) de la cirugía

- (a) ☐ Signos de Insuficiencia cardíaca izquierda (*aclarar más abajo si dehiscencia significativa*)
- (b) ☐ Embolias sistémicas de repetición
- (c) ☐ Endocarditis protésica precoz
- (d) ☐ Endocarditis protésica tardía
- (e) ☐ Regurgitación valvular severa o dehiscencia protésica
- (f) ☐ Signos sugestivos de invasión miocárdica (*bloqueo A-V, imagen en ecocardiograma de absceso perivalvular o fístula Ao-cavitaria..*).
- (g) ☐ Persistencia de cuadro séptico (*persistencia de hemocultivos positivos durante más de una semana pese a tratamiento antibiótico correcto*).
- (h) ☐ Infección por microorganismo "agresivo" ej: *S. aureus, S. agalactiae, S. pneumoniae, enterobacterias ó Pseudomonas, levaduras o hongos filamentosos*
- (i) ☐ Recidiva de la endocarditis (*reaparición de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo en los primeros tres meses de haber finalizado el tratamiento*)
- (j) ☐ Otros. Especificar _____

141. Resultados de la cirugía:☐ Sin Complicaciones☐ Con Complicaciones

(a) detallar a continuación

- (i) ☐ Ictus isquémico
- (ii) ☐ Hemorragia cerebral
- (iii) ☐ Agravamiento del ictus previo/ resangrado
- (iv) ☐ Fracaso hemodinámico
- (v) ☐ Sangrado del lecho quirúrgico que precisa reintervención
- (vi) ☐ Infección del lecho quirúrgico (mediastinitis/osteomielitis)
- (vii) ☐ Neumonía en paciente intubado
- (viii) ☐ Sepsis por catéter
- (ix) ☐ Fracaso renal o empeoramiento del previo que requiere HD
- (x) ☐ Bloqueo cardíaco que requiere MP definitivo
- (xi) ☐ Polineuropatía del paciente crítico
- (xii) ☐ Otras (especificar) _____

142. Tipo de Cirugía Valvular

	No	Reparada		Reemplazada			
	Cirugía	Sin prótesis	Con prótesis	Mecánica	Biológica	Homoinjerto	Autóloga
a. Aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c Tricúspide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

143. Tipo de Cirugía No Valvulara Retirada de marcapasos o Desfibrilador ☐ Si, con CEC ☐ Si, con tracción percutáneab Otra cirugía cardiovascular ☐ No ☐ Si, Especificar _____**144. Formulario de NO Cirugía cuando estaba indicada**

Por favor, complete las siguientes preguntas si el paciente tenía una indicación clara para la cirugía, pero no fue intervenido

¿Cual fue el motivo de no operarse?

- a. ☐ Ictus con severo deterioro neurológico
- b. ☐ Hemorragia intracraneal
- c. ☐ Inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis
- d. ☐ Complejidad técnica
- e. ☐ No disponibilidad de cirugía cardiaca urgente
- f. ☐ Mal pronóstico independientemente de la EI (ej: neoplasia con metástasis, o demencia avanzada)
- g. ☐ Paciente con mal pronóstico quirúrgico (Euroscore > 50)
- h. ☐ Paciente/familia rehúsa
- i. ☐ Cirujano rehusa
- j. ☐ Paciente fallece antes de la intervención
- k. ☐ Cirrosis hepática avanzada
- l. ☐ Otras contraindicaciones de cirugía, especificar _____

145. Diseminación de la Infección		Confirmado por:				Especificar localización
		Cultivo	Radiología	Examen	Otros: especificar	
a) Prótesis no articulares	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
b) Absceso cutáneo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
c) Osteomielitis vertebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
d) Osteomielitis no vertebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
e) Absceso Epidural	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
f) Absceso Psoas	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____

	Si					
g) Embolismos pulmonares	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	____
h) Empiema pulmonar	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	____
i) Tromboflebitis séptica	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	____
Abscesos viscerales						
j) Riñón	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
k) Hígado	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
l) Bazo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
m) Meningitis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
n) Endoftalmitis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
o) Absceso cerebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	
p) Otros, especificar ____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____	

Diseminación de la Infección – Artritis Séptica

Confirmado por:

		Prótesis	Cultivo	Radiología	Examen	Otros: especificar
a. Cadera	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____
b. Rodilla	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____

c. Hombro	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____
d. Codo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____
e. Tobillo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____
f. Otros, especificar ____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , ____

146. Fin del Episodio

☐ Vivo (rellenar apartados del a-e) ☐ Exitus (rellenar apartados f -h)

a. Fecha de alta del hospital: ____

b. Traslado a:

☐ Domicilio

☐ Hospitalización domiciliaria

☐ Otro centro hospitalario

☐ Cuidados paliativos

☐ Residencia ancianos

☐ Traslado a centro de rehabilitación

☐ Otros. Especificar

c. ¿Completó el tratamiento de forma ambulatoria? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, referir:

Ámbito: ☐ Hospital de día ☐ En domicilio

Fechas de tto: ____ al ____ (dd/mm/aaaa)

d. ¿Hubo necesidad de reingresar al paciente? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, especificar: causa

Fecha ____ (dd/mm/aaaa)

e. Situación final:

☐ Curado (rellenar si se dispone ya de hemocultivos negativos a los 3 meses)

☐ Recidiva post alta (aislamiento del mismo microorganismo en los 3 siguientes meses)

☐ Re-infección precoz (por ej, si El protésica precoz por microorganismo diferente. Rellenar otro protocolo)

☐ Exitus por causa diferente a EI

f. Presencia de secuelas

☐ NO

☐ Sí

☐ Desconocido/No documentado

En caso afirmativo, responder categoría siguiente:

- ☐ Leves (*no impiden el desarrollo normal de la actividad; ej, disartria leve*)
- ☐ Moderadas (*disminución de actividad en grado valorable; ej, hemiparesia parcial o insuficiencia cardiaca grado III de la NYHA*)
- ☐ Severas (*ej, hemiplejia completa*)

g. Fecha de Exitus: _____

h. Motivo del Éxito

147. CLASIFICACIÓN FINAL

- a. Criterios clínicos (Duke)

mayores:

menores:

- b. Criterios anatomopatológicos (cirugía o necropsia con vegetaciones)

Presentes ☐ Ausentes ☐ No realizados ☐

- c. Diagnóstico final

El definida ☐ El posible ☐

148. DATOS SUPLEMENTARIOS/COMENTARIOS DEL CASO (si lo considera de interés)

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

¿Se ha recibido /documentado consentimiento informado para la obtención y posterior análisis de los datos incluidos en este protocolo?

☐ SÍ

☐ NO

FIRMA

He revisado todos los datos registrados en las páginas de este CRD para este paciente y certifico de la forma más precisa y completa a mi leal saber y entender.

Revise los espacios en blanco de este CRD.

Coordinador del estudio _____ Fecha: _____

Formulario de Hemocultivo

1. Número de hemocultivos positivos: ____ Fecha de los primeros positivos ____
2. Número total de cultivos: ____ (1 punción intravenosa = 1 hemocultivo)
3. ¿Hubo al menos 2 hemocultivos positivos con 12 horas de intervalo? ☐ Sí ☐ NO
4. ¿Fueron positivos 3/3 hemocultivos (o la mayoría + si hay ≥ 4 muestras? ☐ Sí ☐ NO
5. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo positivo tras 7 días de tto antibiótico adecuado)
☐ No ☐ Si ☐ Desconocido/ No documentado (si no se tomaron hemocultivos cada 24-48h)
 - a. Fecha del último hemocultivo positivo ____
 - b. Numero de días de fiebre tras el inicio de tto ATB efectivo ____
 - c. Numero de días de leucocitosis > 12.000 cél. / ml ____ ☐ Desconocido /No documentado
6. ¿Fue una infección polimicrobiana? ☐ NO ☐ Sí (Completar la página 18, Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano)
7. Género y/o especie del microorganismo Género____ Especie ____.

ANTIBIÓTICOS		Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7.	Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8.	Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9.	Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10.	Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11.	Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12.	Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13.	Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> microdiluc
14.	Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15.	Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16.	Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17.	Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18.	Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Para resistencia a <i>Enterococcus</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19.	Estreptomicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20.	Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano

1. Género y/o especie del microorganismo infectante secundario

2. Género _____ Especie _____

ANTIBIÓTICOS

	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8. Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9. Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10. Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11. Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12. Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13. Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
					microdiluc
14. Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15. Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Para resistencia a <i>Enterococcus</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Estreptomicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20. Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Formulario de Otros cultivo

Rellene este formulario si contestó "Sí" a la pregunta 67b del formulario (página 6).

1. Género y/o especie del microorganismo Género _____ Especie _____

<u>ANTIBIÓTICOS</u>		Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7.	Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8.	Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9.	Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10.	Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11.	Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12.	Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13.	Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
						microdilu
14.	Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15.	Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16.	Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17.	Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18.	Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Para resistencia a <i>Enterococcus</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19.	Estreptomicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20.	Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

BIBLIOGRAFÍA

1. Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885;1:577
2. Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885;1:522–
3. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16059
4. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart P, Baddour L, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the american Heart Association: a guideline from the american Heart Association rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736–54.
5. Rosenbach O. Ueber artificielle Herzklappenfehler. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1878;9:1–30.
6. Wyssokowitsch V. Beitrage zur Lehre von der Endocraditis. *Arch Pathol Anat Phys.* 1886;103:301–32.
7. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC and Samaranayake LP et al. Microbiology of odontogenic Bacteremia:beyond Endocarditis. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(1): 46–64.
8. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives- Taylor P et al. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63: 4669 – 4674.

in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol*. 1972;53:50–53.

10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2015;387:882–93

11. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:785

12. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericas J, Falces C, Tolosana JM et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21

13. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(9):728-33.

14. Zegrí I., Mingo-Santos S., García-Pavía P. EndophtamImitis and a heart murmur. *Rev Esp Cardiol* . 2015;68(9):804.

15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:69.e1-e49

16. Zegrí I., Moñivas V, Mingo S, Garcia-Montero C, Cavero MA. Ruptured aneurysm of anterior mitral leaflet in aortic valve infective endocarditis *Echocardiography*. 2015;32(4):720-2.

17. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571–5.

18. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001;85:590-3.

19. Rodriguez-Alfonso B, Zegri I, Mucientes Rasilla J, Forteza A, Petite D, Ramos Martinez A. Dual-time-point ¹⁸F-FDG-PET/CT imaging of a paravalvular

pseudoaneurysm after infective endocarditis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(6):409-410.

20. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075–3123.

21 Habib G, Hoen B, Tornos P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369–413.

22. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154:923–8.

23. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90:1020–4.

24. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2374-82

25. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, Gonzalez-Alujas MT et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in

prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Angiography: Initial Results at Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015; 22;132(12):1113-26

26. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017;119:317–22.

27. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522–30.

28. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.

29. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94–101.

30. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20(6):566-75

31. Samaranayake L, Matsubara V. Normal Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin N AM*. 2017;61: 199-215

32. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types

33. Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart*. 1923;10:21–77.
34. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet*. 1935;226:869–72.
35. Diz Dios, P., I. Tomas Carmona, J. Limeres Posse, J. Medina Henriquez, J. Fernandez Feijoo, and M. Alvarez Fernandez. 2006. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob. Agents Chemother*. 50:2996–3002.
36. Forner, L., T. Larsen, M. Kilian, and P. Holmstrup. 2006. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol*. 33:401–407.
37. Roberts, G. J., H. S. Holzel, M. R. Sury, N. A. Simmons, P. Gardner, and P. Longhurst. Dental bacteremia in children. *Pediatr. Cardiol*. 1997; 18:24–27.
38. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, Petrie A, Greville C, Wilson M et al. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart*. 2006; 92:1274–1277.
39. Tomas I., Alvarez M., Limeres J., Potel C., Medina J., Diz P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis*. 2007; 13:56–62.
40. Wahlmann U., Al-Nawas B., Jutte M., Wagner W. Clinical and microbiological efficacy of single dose cefuroxime prophylaxis for dental surgical procedures. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 12:253–256.
41. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*.

42. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997; 277:1794-1801.
43. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81
44. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993; 7:9-19.
45. Katan O, Michelena HI, Avierinos J-F, Mahoney DW, DeSimone DC, Baddour LM, et al. Incidence and Predictors of Infective Endocarditis in Mitral Valve Prolapse: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):336–42.
46. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:39–43.
47. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantz PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J*. 2001;141:78 – 86.
48. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:406 – 409.
49. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int*. 2005;47:392–396.

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation*. 2002;105:2115–2126.

51. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M et al. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. *Circ J*. 2005;69:1266–1270.

52. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *JACC*. 2010; 25:2789-2800.

53. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008; 117:2776 – 84.

54. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300:1317–25.

55. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83:81–5.

56. Richey R, Wray D, Stokes T, et al; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336:770–1.

57. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet*. 2005; 365: 507–18

58. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1–7.

59. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1989; 320: 1031–36.

60. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237

61. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987; 75: 756–67.
62. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *JACC*. 1988; 11: 1010–19.
63. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three- dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1989; 80: 589–98.
64. Zuppiroli A, Roman MJ, O’Grady M, Devereux RB. A family study of anterior mitral leaflet thickness and mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 823–26.
65. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guidelines update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 954–70.
66. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med*. 1979; 300: 772–77.
67. Lebowitz MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R. Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982; 307: 228–
68. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Boudoulas H, Wooley CF. The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J*. 1992; 123: 743–52.

Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 171–78.

70. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *JACC.* 2002; 40: 1298–304.

71. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 2002; 106: 1355–61.

72. Tleyjeh IM, Steckelberg JM., Murad HS., Anavekar NS, Ghomrawi HM., Mirzoyev Z et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA.* 2005; 293:3022-3028.

73. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1305–09.

74. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 1028-32.

75. Duren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *JACC.* 1988; 11: 42-7.

76. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R, Roberts RB, Ruchlin HS. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 1024–29.

77. Frary CJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Roberts RB, Ruchlin HS. Clinical and health care cost consequences of infective endocarditis in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 263–67.

78. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, et al. Contribution for choosing the optimal

79. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med.* 1990;88:131–6.
80. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. *Eur Heart J.* 1995;16:1968–74.
81. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 1998;129:761–9.
82. Van der Meer JTM, Michel MF, Valkenburg HA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet.* 1992;339:135–9.
83. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e102–7
84. Hupp JR. Changing methods of preventing infective endocarditis following dental procedures: 1943 to 1993. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:616–23.
85. Kolmer JA, Tuft L. Clinical immunology, biotherapy and chemotherapy. Philadelphia: WB Saunders Company; 1941.
86. Long PH, Bliss E. Clinical use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. New York: MacMillan Company; 1939.
87. Hirsch HL, Vivino JJ, Merrill A, Dowling HF. Effect of prophylactically administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. *Arch Intern Med.* 1948;81:868–78.
88. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, Breese BB, Kuttner AG, McCarty M,

Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1955;11:317–320.

89. Rammelkamp CH Jr, Breese BB, Griffeth HI, Houser HB, Kaplan MH, Kuttner AG, et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1957; 15:154 –158.

90. Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1960;21:151–155.

91. Wannamaker LW, Denny FW, Diehl A, Jawetz E, Kirby WMM, Markowitz M et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1965;31:953–954.

92. Rheumatic Fever Committee and the Committee on Congenital Cardiac Defects, American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1972;46:S3–S6.

93. Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A, Durack D, Houser H, Millard HD et al. (Committee on Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*. 1977;56:139A–143A.

94. Shulman ST, Amren DP, Bisno AL, Dajani AS, Durack DT, Gerber MA ,et al. (Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis, American Heart Association). Prevention of bacterial endocarditis: a statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis of the Council on

Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 1984;70:1123A–1127A.

95. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1990;264: 2919 –2922

96. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1995; 332:38 – 44.

97. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005;91:715–8.

98. Thornhill MH, Lockhart PB, Prendergast B, Chambers JB, Shanson D. NICE and antibiotic prophylaxis to prevent endocarditis. *Br Dent J*. 2015;218:619–21.

99. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968–76.

100. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(3):267-76.

101. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342:2392.

102. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015; 385:1219–28.

103. Mackie AS, Liu W, Savu A, Marelli AJ and Kaul P. Reply to Letter From Thornhill et al.-Infective endocarditis hospitalizations before and after the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12):1578.e11.
104. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Gowala H, Patel N, Badheka A. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:19:2070-6.
105. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017;119:317–22.
106. Van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016:qcw039.
107. Dayer M, Thornhill M. Antibiotic prophylaxis guidelines and infective endocarditis: cause for concern? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2077–8.
108. Thornhill MH, Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM and Lockhart PB. The effect of antibiotic prophylaxis guidelines on incidence of infective endocarditis. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12):1578.e9.
109. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, et al. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J*. 2016;221:112–4.
110. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures.NICE Clinical Guideline No 64.

Recommendations (accessed July 2016).

111. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B, et al.

A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J.* 2016;221:112–4.

112. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B, et al.

Guidelines on prophylaxis to prevent endocarditis. *Br Dent J.* 2016;220:51–6.

113. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(2):9.

114. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB.

Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2382–8.

115. Franklin M, Wailoo A, Dayer M, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB and Thornhill MH. The cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for patients at risk of infective endocarditis. *Circulation.* 2016;134:1568–78

116. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:613–30.

117. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez et al. Periannular extension of infective endocarditis. *JACC.* 2002;39:1204–11.